

A41

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 9 月 26 日 (26.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/074340 A1(51) 国際特許分類: A61K 45/00,
31/4178, 31/41, 31/4184, 31/519, 9/00, 9/08, 9/50, 47/02,
47/34, A61P 43/00, 9/00, 9/12善夫 (HATA, Yoshio) [JP/JP]; 〒041-1404 北海道 茅郡
鹿部町 字本別 5 3 1 番 1 6 1 Hokkaido (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02404

(74) 代理人: 高橋 秀一 . 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);
〒532-0024 大阪府 大阪市淀川区 十三本町 2 丁目
1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-
aka (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 14 日 (14.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-077157 2001 年 3 月 16 日 (16.03.2001) JP
特願2001-353757
2001 年 11 月 19 日 (19.11.2001) JP(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 白石 啓子 (SHI-
RAISHI, Keiko) [JP/JP]; 〒563-0026 大阪府 池田市 緑
丘 1 丁目 2-1 7 番 1 0 7 号 Osaka (JP). 山縣 豊 (YA-
MAGATA, Yutaka) [JP/JP]; 〒654-0122 兵庫県 神戸市
須磨区 道正台 1 丁目 1 番 8-2 0 7 号 Hyogo (JP). 畑

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING SUSTAINED RELEASE PREPARATION

(54) 発明の名称: 徐放性製剤の製造法

(57) Abstract: A process for producing a sustained release preparation characterized by comprising removing a solvent from an organic solvent solution containing a hardly water soluble nonpeptidic physiologically active compound, a polyvalent metal compound and a biodegradable polymer in an amount exceeding the solubility of the biodegradable polymeric in the organic solvent in the absence of the polyvalent metal compound; sustained release preparations obtained by the above production process; sustained release solid medicinal compositions containing a nonpeptidic physiologically active substance and a biodegradable polymer, wherein about 0.05% by weight, based on the composition weight, or more of a polyvalent metal is present on the composition surface; etc. In these sustained release preparations, the hardly water-soluble nonpeptidic physiologically active compound is uniformly distributed and the sustained release effect of the hardly water-soluble nonpeptidic physiologically active compound can be stably achieved. Moreover, medicinal compositions containing a nonpeptidic physiologically active substance wherein the early release of the physiologically active substance is efficiently controlled, a process for producing the same, etc. are provided.

[続葉有]



WO 02/074340 A1



(57) 要約:

本発明は、多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液から溶媒を除去することを特徴とする徐放性製剤の製造法、該製造法で得られる徐放性製剤、および非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有してなる組成物において、該組成物重量の約0.05重量%以上の多価金属が該組成物の表面に存在する徐放性固形医薬組成物などに関し、難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の分布が均一であり、しかも、安定した難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の徐放効果を達成できる徐放性製剤を提供する。また、非ペプチド性生理活性物質を含有する徐放剤において該生理活性物質の初期放出を有効に抑制した医薬組成物およびその製造法などを提供する。

明 細 書

徐放性製剤の製造法

5 技術分野

本発明は、難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の徐放性製剤の製造法に関する。さらに、本発明は、非ペプチド性生理活性物質の初期放出を有効に抑制した徐放性固形医薬組成物およびその製造法に関する。

10 背景技術

生体内分解性ポリマーを用いた徐放剤を作製する過程で、生理活性化合物は該生体内分解性ポリマーを溶解した溶液に添加される。このとき生理活性化合物が該溶液に溶解すれば、製剤中での生理活性化合物の均一性（均一な分布）が保証され、また製剤が注射用であれば該溶液をフィルター濾過することによる無菌処理が可能になる等の利点がある。水溶性生理活性化合物に関しては特開平15 04-046115号および特開平04-046116号にO/W型液中乾燥法にてマイクロスフェアを製造する方法が開示されている。難水溶性生理活性化合物に関しては例えば、USP5, 656, 299号にブロムペリドール含有マイクロスフェアの製造法が開示されている。

20 また、生体内分解性ポリマーを用いた生理活性物質の徐放剤は投与初期にしばしば多大な該生理活性物質の放出が生じることが問題であった。ペプチド性生理活性物質の徐放剤に関し、ジャーナルオブコントロールドリリース（Journal of Controlled Release）、52巻、311-320頁（1998）には、外水相中の界面活性剤をポリビニルアルコールからポリビニルピロリドンに変えることで25 オバルブミンの初期放出が抑制されることが開示されている。一方、非ペプチド性生理活性物質に関しては、USP5, 656, 299号にブロムペリドール含有マイクロスフェアの製造法が報告されているが、薬物の初期放出を抑制する方法は開示されていない。

上記方法があるものの、難水溶性生理活性化合物に関しては生体内分解性ポリ

マー溶液中での該生理活性化合物の溶解度以上に薬物を溶解させる方法は未だ無く、その溶解度が非常に低い場合、工業的に生産可能な濃度以上に薬物濃度を上昇させたいときは薬物の微細粉末を分散させたS/O/W型液中乾燥法を取らざるを得ないのが実状である。特に、S/O型エマルジョンを経由して注射用製剤を調製する場合には、生理活性化合物の無菌バルクを用いることが必要となる。これらの背景より難水溶性非ペプチド性生理活性化合物を生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中にその溶解度以上に溶解させる方法が求められている。

また、ペプチドのオバルブミンの初期放出が極めて限られた条件下に抑制されるとの報告はあるが、性質が大きく異なる非ペプチド性生理活性物質の初期放出を十分に抑制する方法は知られていない。特に、非ペプチド性生理活性物質を含有する徐放剤における該生理活性物質の初期放出を有効に抑制する方法が求められている。

発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決するため種々検討した結果、多価金属化合物の添加が難水溶性非ペプチド性生理活性化合物を生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中に、その溶解度以上に溶解せしめることを見い出した。

さらに、非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有してなる組成物において、該組成物重量の約0.05重量%以上の多価金属を該組成物の表面に存在させると、予想外にも該非ペプチド性生理活性物質の初期放出を抑制できること、また、非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液または懸濁液と、多価金属イオンが約0.1～約80mMである水相とを混合して得られるエマルジョンから有機溶媒を除去する方法を始めて実施したところ、意外にも上記組成物を作製する方法として適していることを見出し、これらに基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、

(1) 多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液から溶媒を除去することを特徴と

する徐放性製剤の製造法、

(2) 難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の分子量が約 2000 以下である前記 (1) 記載の製造法、

5 (3) 難水溶性非ペプチド性生理活性化合物が多価金属化合物と錯塩を形成し得る官能基を有する前記 (1) 記載の製造法、

(4) 官能基が共有電子対を供与し得る基である前記 (3) 記載の製造法、

(5) 官能基が酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる 1 個または 2 個以上のヘテロ原子を有する基である前記 (3) 記載の製造法、

10 (6) 官能基が (1) カルボキシル基、(2) イミダゾリル基、(3) メルカプト基、(4) アミノ基、(5) テトラゾリル基、(6) トリフルオロメタンスルホンアミド基、(7) リン酸基、(8) スルホン酸基および (9) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる 1 個または 2 個以上のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5～7 員の単環状複素環残基から選ばれる基である前記 (3) 記載の製造法、

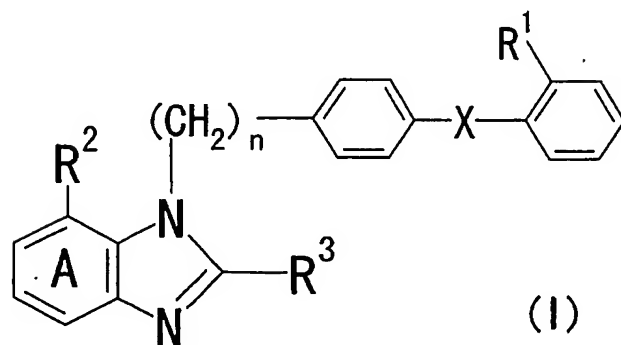
15 (7) 難水溶性非ペプチド性生理活性化合物が約 2.5～約 6 の pKa を有する官能基を有する前記 (1) 記載の製造法、

(8) 難水溶性非ペプチド性生理活性化合物がアンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩である前記 (1) 記載の製造法、

(9) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である前記 (8) 記載の製造法、

20 (10) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である前記 (8) 記載の製造法、

(11) アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物が式 (I)



(式中、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xは結合手または直鎖部分の原子数が2以下のスペーサーを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 R^3 は置換基を有していてもよい炭化水素残基を示し、該炭化水素残基はヘテロ原子を介して結合していてもよい) で表される化合物である前記(8)記載の製造法、

(12) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩がロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミルまたはタソサルタンである前記(8)記載の製造法、

(13) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記(8)記載の製造法、

(14) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシレートである前記(8)記載の製造法、

(15) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記(8)記載の製造法、

(16) 生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である前記(1)記載の製造法、

(17) α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である前記(16)記載の製造法、

(18) 乳酸-グリコール酸重合体の乳酸とグリコール酸の組成モル比が100/0~40/60である前記(17)記載の製造法、

(19) 重合体の重量平均分子量が3,000~50,000である前記(16)

記載の製造法、

(20) 徐放性製剤が注射用である前記(1)記載の製造法、

(21) 多価金属が亜鉛である前記(1)記載の製造法、

5 (22) 多価金属化合物が酢酸亜鉛および酸化亜鉛の1種あるいは2種からなる前記(21)記載の製造法、

(23) 有機溶媒溶液中における多価金属化合物の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物に対するモル比が $1/10 \sim 10/1$ である前記(1)記載の製造法、

(24) 有機溶媒溶液中における難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の濃度が約0.5～約70重量%である前記(1)記載の製造法、

10 (25) 有機溶媒溶液中における生体内分解性ポリマーの濃度が約0.5～約70重量%である前記(1)記載の製造法、

(26) 前記(1)記載の製造法で得られる徐放性製剤、

(27) 難水溶性非ペプチド性生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩である前記(26)記載の徐放性製剤、

15 (28) 前記(26)記載の徐放性製剤を含有してなる医薬、

(29) 循環器系疾患の予防・治療剤である前記(28)記載の医薬。

(30) 高血圧症、血圧日内変動異常または臓器障害の予防・治療剤である前記

(28)記載の医薬、

20 (31) 多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒溶液中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液、

(32) 生体内分解性ポリマー有機溶媒溶液中での難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の溶解度を増加させるための多価金属化合物の使用、

25 (33) 生体内分解性ポリマー、有機溶媒および難水溶性非ペプチド性生理活性化合物を含有する有機溶媒溶液中での難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の溶解度を多価金属化合物を用いて増加させる方法、

(34) 非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有してなる組成物において、該組成物重量の約0.05重量%以上の多価金属が該組成物の表面に

存在する徐放性固形医薬組成物、

(35) 非ペプチド性生理活性物質の初期放出を、多価金属が表面に存在しないときに比べ約60%以下に抑制した前記(34)記載の徐放性固形医薬組成物、

(36) 非ペプチド性生理活性物質の分子量が約2000以下である前記(34)

5 記載の徐放性固形医薬組成物、

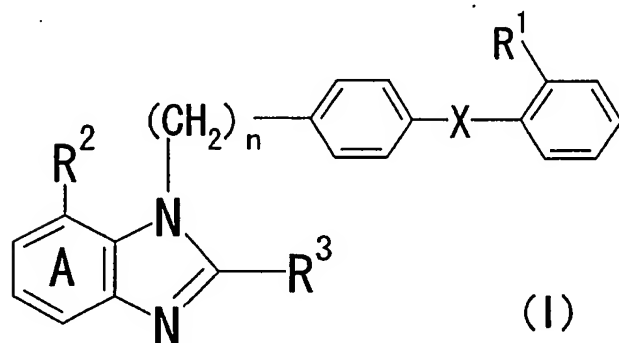
(37) 非ペプチド性生理活性物質が難水溶性化合物である前記(34)記載の徐放性固形医薬組成物、

(38) 非ペプチド性生理活性物質がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩である前記(34)記載の徐放性固形医薬組
10 成物、

(39) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である前記(38)記載の徐放性固形医薬組成物、

(40) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である前記(38)記載の徐放性固形医薬組成物、

15 (41) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式(I)



(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xは結合手または直鎖部分の原子数が2以下のスペーサーを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R³は置換基を有していてもよい炭化水素残基を示し、該炭化水素残基はヘテロ原子を介して結合していてもよい) で表
20 される化合物である前記(38)記載の徐放性固形医薬組成物、

(42) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたは

その塩がロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン、メドキシミルまたはタソサルタンである前記
(38) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- 5 (43) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-
-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイ
ミダゾール-7-カルボン酸である前記 (38) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- (44) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオ
キシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-[[2'-
10 (1H-テトラ
ゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-
カルボキシレートである前記 (38) の徐放性固形医薬組成物、

- (45) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-
-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)
15 ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前
記 (38) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- (46) 生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である前記 (3
4) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- (47) α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である前
記 (46) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- 20 (48) 乳酸-グリコール酸重合体の乳酸とグリコール酸の組成モル比が100
/0~40/60である前記 (47) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- (49) 重合体の重量平均分子量が約3,000~約50,000である前記 (4
6) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- (50) 多価金属が2価金属である前記 (34) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- 25 (51) 2価金属が亜鉛である前記 (50) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- (52) 注射用である前記 (34) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- (53) マイクロカプセルである前記 (34) 記載の徐放性固形医薬組成物、

- (54) 非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有する有機
溶媒溶液または懸濁液と、多価金属イオン濃度が約0.1~約80mMである水相とを混

合して得られるエマルジョンから有機溶媒を除去することを特徴とする前記（３４）記載の徐放性固形医薬組成物の製造法、

（５５）多価金属を含有しない生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中での溶解度を越える量の非ペプチド性生理活性物質、多価金属および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液と、多価金属イオン濃度が約０．１～約８０ｍＭである水相とを混合して得られるエマルジョンから有機溶媒を除去することを特徴とする前記

（３４）記載の徐放性固形医薬組成物の製造法、

（５６）多価金属イオンが亜鉛である前記（５４）または（５５）記載の製造法、

（５７）多価金属が酢酸亜鉛および酸化亜鉛から選ばれる１種または２種の多価金属化合物として用いられる前記（５５）記載の製造法、

（５８）前記（５４）または（５５）記載の製造法により得られる徐放性固形医薬組成物、

（５９）循環器系疾患の予防・治療剤である前記（３８）記載の徐放性固形医薬組成物、

（６０）高血圧症、血圧日内変動異常または臓器障害の予防・治療剤である前記（３８）記載の徐放性固形医薬組成物、

（６１）非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有してなる固形医薬組成物において、該組成物重量の約０．０５％以上の多価金属を該組成物の表面に存在せしめることを特徴とする非ペプチド性生理活性物質の初期放出の抑制方法等に関する。

A. 非ペプチド性生理活性物質について

本発明における生理活性化合物とは、哺乳動物（例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）の病態・疾病の予防・治療に有効な生理活性化合物で、非ペプチド性のものが好ましく、なかでも、分子量が約２００～約３０００である生理活性化合物が好ましく、分子量が約２０００以下である生理活性化合物がより好ましく、とりわけ、分子量が約３００～約２０００である生理活性化合物が好ましい。

また、本発明における生理活性化合物は好ましくは「難水溶性非ペプチド性生

理活性化合物」である。

ここで、本願明細書において、「難水溶性」とは、 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ で5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に1gの溶質を溶かすのに必要な水あるいは生理食塩水の量が100mL以上、好ましくは1000mL以上、さらに好ましくは10000mL以上であることを意味する。

本発明で用いられる「非ペプチド性生理活性化合物」は薬理学的に有用なものであれば何れでもよく、好ましくは合成有機化合物である。

該「非ペプチド性生理活性化合物」としては、受容体作動または拮抗作用、酵素阻害作用、運搬体促進または抑制作用を持つ化合物などが挙げられる。

該「非ペプチド性生理活性化合物」が、作動または拮抗作用を示す受容体は、細胞表面または細胞内部にあってもよい。該細胞表面受容体には、イオンチャネル連結型、Gタンパク質連結型および酵素連結型がある。該受容体のリガンドの種類は、小型ペプチド、タンパク質、アミノ酸、ヌクレオチド、ステロイド、脂肪酸誘導体、一酸化窒素、一酸化炭素等がある。該受容体の例としては、例えば黄体ホルモン放出ホルモン（LH-RH）受容体、甲状腺刺激ホルモン分泌ホルモン（TRH）受容体、コルチコトロピン分泌ホルモン（CRF）受容体、エンドルフィン受容体、サブスタンスP受容体、ニューロテンシン受容体、甲状腺刺激ホルモン（TSH）受容体、催乳ホルモン（PRL）受容体、卵胞刺激ホルモン（FSH）受容体、黄体ホルモン（LH）受容体、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）受容体、PPAR- α 受容体、PPAR- γ 受容体、テストステロン受容体などがあげられる。

該「非ペプチド性生理活性化合物」が阻害作用を示す酵素としては、血液凝固系酵素、線溶系酵素、消化酵素、リン酸化酵素、代謝酵素、抗酸化酵素等が挙げられる。該酵素としては、例えばモノアミン酸化酵素（MAO）、アンジオテンシン変換酵素、HMG-CoA還元酵素、コレステロールエステル化酵素（ACAT）、サイクロオキシゲナーゼ（COX）、トリプシン、 α -キモトリプシン、カリクレイン、 β -ガラクトシダーゼ、エラスターゼ、トロンボモジュリン、トロンビン、血液凝固因子類（I因子-X因子）、プロテインC、プロテインS、プラスミン、プラスミノゲン・アクティベーター、ウロキナーゼ、プロテイン

カイネースC、チロシンカイネース、チトクロームp450類(3A4、1A、2C、2D等)、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)などが挙げられる。該「非ペプチド性生理活性化合物」が阻害作用を示す酵素としては、ヒト細胞、細菌、ファージまたはウイルス等に由来するものが挙げられる。該阻害作用を示す非ペプチド性生理活性化合物は、抗菌または抗ウイルス作用を持つことが期待される。該酵素としては、架橋形成酵素トランスペプチダーゼ、ペニシリン結合タンパク質(PBP-1A、PBP-1B、PBP-2、PBP-3、PBP-4、PBP-5、PBP-6)、ノイラミニダーゼ、アミノペプチダーゼA、アミノペプチダーゼB、 α -アミラーゼ、 β -ラクタマーゼ、逆転写酵素阻害剤等が挙げられる。

該「非ペプチド性生理活性化合物」が、促進または抑制を示す運搬体としては、受動的または能動的イオンチャネル、グルコーストランスポーター、ペプチドトランスポーター、p-糖タンパク質等がある。該運搬体としては、例えば、電位依存的ナトリウムチャネル、カルシウム依存的ナトリウムチャネル、カリウム依存的カルシウムチャネル、カリウムチャネル、クロロイオンチャネル、胃粘膜プロトンポンプ(H^+ 、 K^+ -ATPase)、グルコーストランスポーター類(GLUT1、GLUT2、GLUT3、GLUT4)、PEPT1、MDR1、MDR2、MRP、cMOAT、ACT1等が挙げられる。

本発明で用いられる「非ペプチド性生理活性化合物」は、多価金属化合物(多価金属イオン)と錯塩を形成し得る官能基を有する。多価金属化合物と有機化合物の反応は、例えばタンパク質の精製分野で詳しく調べられており、Purification of proteins by IMCA (Eugene Sulkowski著、Trends in Biotechnology, Vol 3, No. 1, 1-7頁(1985))等に詳しい。それによると、亜鉛、銅、コバルト、ニッケル等の多価金属イオンに、共有電子対を供与可能な官能基は該多価金属と配位結合ができることが記されている。共有電子対を供与する官能基を構成する原子としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子が挙げられる。すなわち、上記官能基としては窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1個または2個以上(好ましくは1~5個)のヘテロ原子を有する基が好ましい。共有電子対を供与できる官能基としては、(1)カルボキシル基、(2)イミダゾリル基、(3)メルカプト

基（—SH）、(4)アミノ基、(5)テトラゾリル基、(6)トリフルオロメタンスルホンアミド基（—NH₂SO₂CF₃）、(7)リン酸基、(8)スルホン酸基および(9)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1個または2個以上（好ましくは1～5個）のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5～7員（好ましくは5～6員）の単環状複素環残基などが挙げられる。

該「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1個または2個以上のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5～7員の単環状複素環残基」としては、後述の式（I）で表される化合物のR¹において定義した「N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基」と同様のものが挙げられる。

「非ペプチド性生理活性化合物」の有する官能基のpK_aは好ましくは約2.5～約6、さらに好ましくは約3～約5である。

本発明で用いられる「非ペプチド性生理活性化合物」は好ましくは、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（アンギオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物）、そのプロドラッグまたはそれらの塩などが挙げられる。

本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用とは、細胞膜上のアンギオテンシンII受容体へのアンギオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンギオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用のことを言う。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物は、作用時間が長いなどの利点がある、非ペプチド性の拮抗作用を有する化合物が好ましい。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエーテル結合またはカルボニル基（該カルボニル基は、共鳴して水酸基を形成していてもよい）を有する化合物であることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体がさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体が好ましい。また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を有する化合物が好ましい。

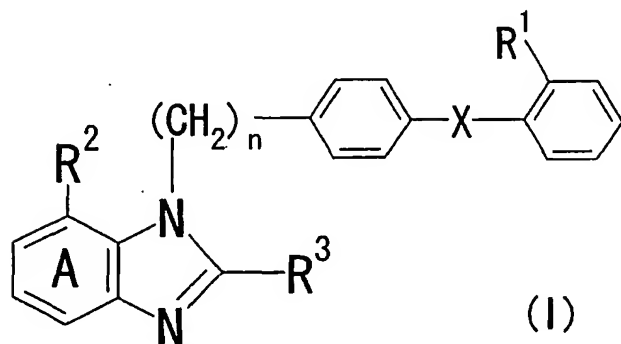
非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては特に限定

されないが、イミダゾール誘導体が特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-15776号公報、USP4, 355, 040およびUSP4, 340, 598等の開示され、またEP-253310、EP-291969、EP-324377、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報等には改良されたイミダゾール誘導体が開示され、また、USP5, 183, 899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等にはピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が開示され、また、USP4, 880, 804、EP-0392317、EP-0399732、EP-0400835、EP-425921、EP-459136および特開平3-63264号公報等にはベンズイミダゾール誘導体が開示され、EP-399731等にはアザインデン誘導体が開示され、EP-407342等にはピリミドン誘導体が開示され、EP-411766等にはキナゾリン誘導体が開示され、EP-430300等にはキサンチン誘導体が開示され、EP-434038等には縮合イミダゾール誘導体が開示され、EP-442473等にはピリミジンジオン誘導体が開示され、EP-443568等にはチエノピリドン誘導体が開示され、さらに、EP-445811、EP-483683、EP-518033、EP-520423、EP-588299、EP-603712等には複素環化合物が開示されている。また、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry、39巻、3号、625-656頁、1996年) には、これらのうちの代表的な化合物が記載されている。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはその塩としては、上述した公知文献に記載の化合物の他、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物であれば、何れを用いてよく、なかでも、ロサルタン (Losartan (DuP753))、ロサルタンカリウム、エプロサルタン (Eprosartan (SK&F108566))、カンデサルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil (TCV-116))、バルサルタン (Valsartan (CGP-48933))、テルミサルタン (Telmisartan (BIBR277))、イルベサルタン (Irbesartan (SR47436))、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756))、オルメサルタン メドキシミルおよび

これらの代謝活性物質（カンデサルタン、オルメサルタンなど）等が好ましく用いられる。

【0008】

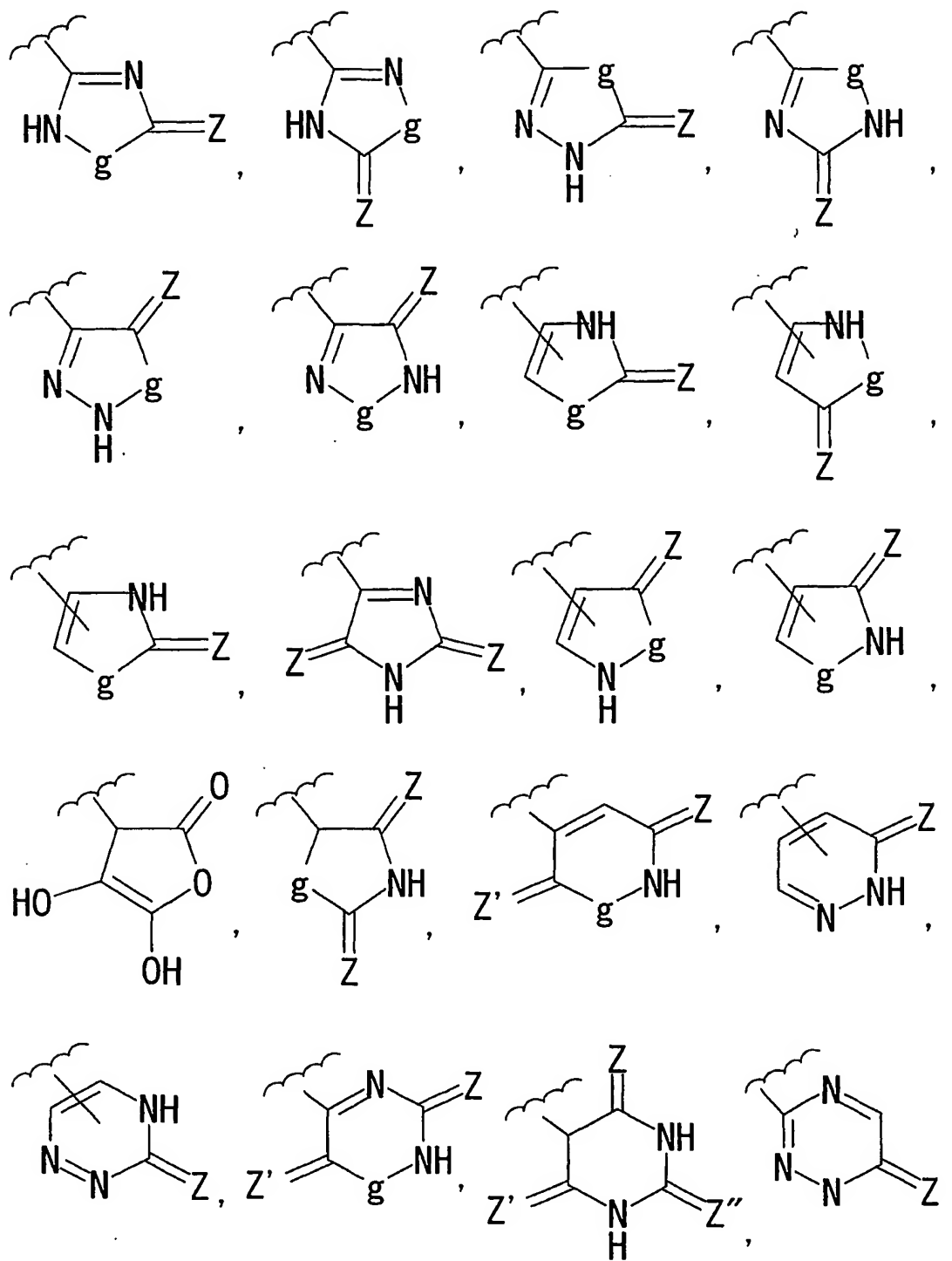
また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、例
5 えば、式（I）

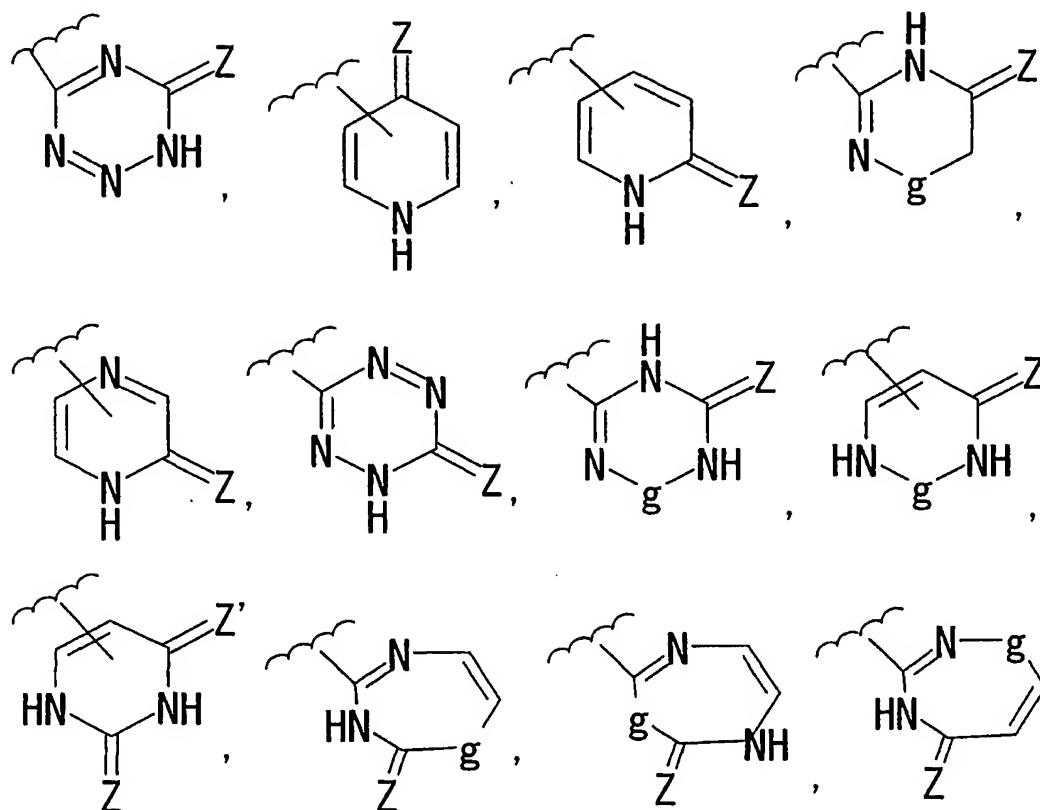


（式中、 R^1 は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xは結合
手または直鎖部分の原子数が2以下のスペーサーを示し、nは1または2を示し、
環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 R^2 は陰イオンを形成
10 しうる基またはそれに変じうる基を示し、 R^3 は置換基を有していてもよい炭化水
素残基を示し、該炭化水素残基はヘテロ原子を介して結合していてもよい（ヘテ
ロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基；好ましくは、
置換基を有していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基））で表さ
れるベンズイミダゾール誘導体またはその塩などが好ましく用いられる。

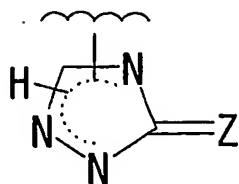
上記式（I）中、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離し
うる水素原子を有する基）としては、例えば、（1）カルボキシル基、（2）テ
トラゾリル基、（3）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（ $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ ）、
（4）リン酸基、（5）スルホン酸基、（6）N, S, Oのうちの1個または
15 は2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていても
よい複素環残基などが挙げられる。

上記した「N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは
5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、

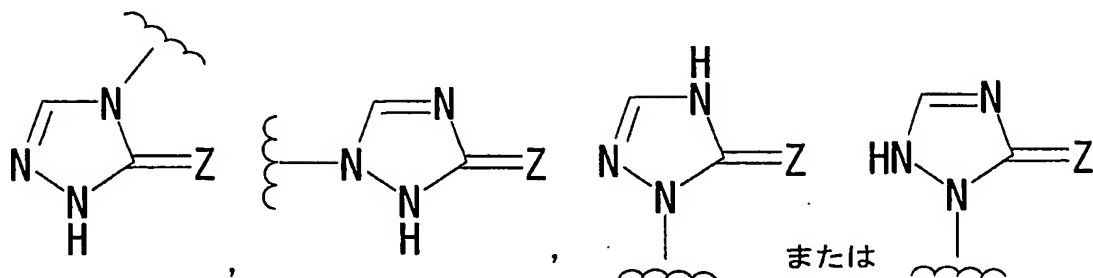




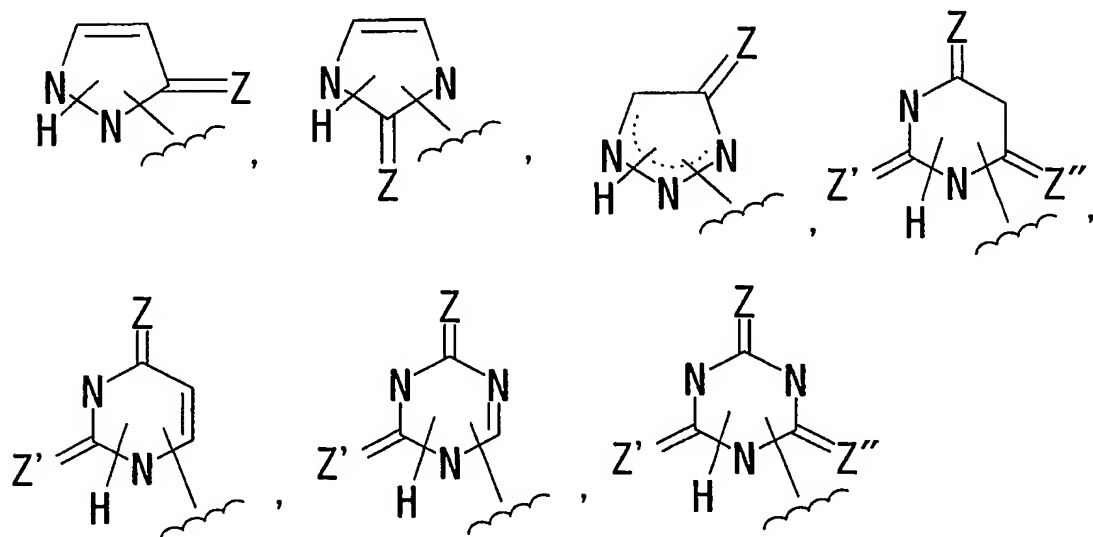
- などが挙げられ、また、 R^1 で表される複素環残基と該複素環残基が結合するフェニル基との結合は、上記式中 g が $-NH-$ などを示す場合、上記に示すような炭素-炭素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の1つを介して結合しているもよい。例えば、 R^1 が
- 5



で示される場合、具体的にはそれぞれ



などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、



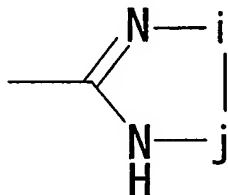
などが挙げられる。

- 5 上記式中、gは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を示し、 $>=\text{Z}$ 、 $>=\text{Z}'$ および $>=\text{Z}''$ はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ など）（好ましくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基）を

示し、 m は0, 1または2の整数を示す。

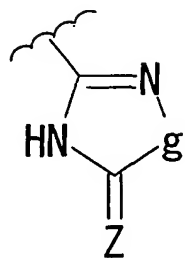
- 5 R^1 で表される複素環残基としては、例えば、オキサジアゾロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアゾロン環のようなプロトンドナーとしての $-NH-$ や $-OH$ 基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、 R^1 で示される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、 R^1 で表される複素環残基としては、5ないし6員環さらに5員環残基が好ましい。

R^1 で表される複素環残基としては、式

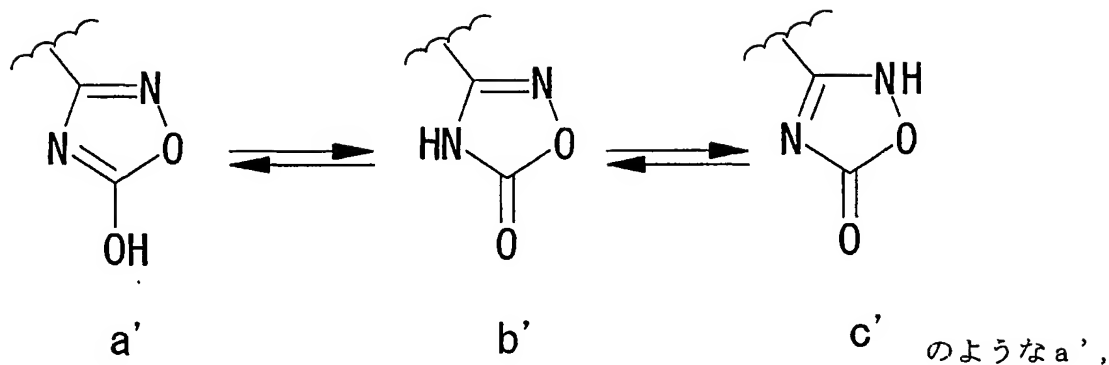


- 10 [式中、 i は $-O-$ または $-S-$ を示し、 j は $>=O$, $>=S$ または $>=S(O)$
 m を示し、 m は前記と同意義を示す]で表される基（なかでも、2, 5-ジヒドロ
 5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ
 5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ
 5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、とりわけ、2, 5-ジヒ
 15 ドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）が好ましい。

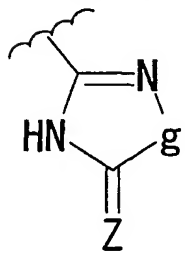
また、上記複素環残基(R^1)は下記に示すように互変異性体が存在する。例え
 ば、



において、 $Z=O$ 、 $g=O$ の時



b' および c' の 3 つの互変異性体が存在するが式



で示される複素環残基は上記の a' , b' および c' のすべてを含むものである。

- 5 R^1 としての陰イオンを形成しうる基は、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基またはアシル基 (例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、ベンゾイルなど) などで保護されていてもよい。

- 置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基としては、例えば、(1) ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1-4}) アルキル、低級 (C_{1-4}) アルコキシなどを有していてもよいフェニル基 1 ないし 3 個で置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基 (例、メチル、トリフェニルメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど)、(2) 低級 (C_{1-4}) アルコキシ—低級 (C_{1-4}) アルキル
- 10

- 基（例、メトキシメチル、エトキシメチルなど）、（3）式-CH(R⁴)-O-C-O-R⁵〔式中、R⁴は（a）水素、（b）炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（c）炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または（d）炭素数3-8のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）を示し、R⁵は（a）炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（b）炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、（c）炭素数3-8のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（C₁₋₄）アルキル、低級（C₁₋₄）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数1-3の低級アルキル基（例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど）、（d）炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（C₁₋₄）アルキル、低級（C₁₋₄）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基（例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど）、（e）置換されていてもよいアリール基（例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級（C₁₋₄）アルキル、低級（C₁₋₄）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）、（f）炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど）、（g）炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基（例、アリロキシ、イソブテニロキシなど）、（h）炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基（例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど）、（i）炭素数3

ー8のシクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数1ー3の低級アルコキシ基（例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど）、（j）炭素数3ー8のシクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数2ー3の低級アルケニロキシ基（例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど）または（k）置換されていてもよいアリールオキシ基（例、フェノキシ、*p*-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級（ C_{1-4} ）アルキル、低級（ C_{1-4} ）アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など）を示す]で表される基などが挙げられる。

また、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基は、上記した置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル基またはアシル基（例、低級（ C_{2-5} ）アルカノイル、ベンゾイルなど）などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル基（前記した R^1 としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル基」と同様なものが挙げられる）、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、低級（ C_{1-4} ）アルコキシ、1ないし2個の低級（ C_{1-4} ）アルキルで置換されていてもよいアミノなどの置換基を有していてもよい。

前記式中、 R^1 としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）に変じうる基は、生物学的すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で陰イオンを形成しうる基に変じうる基（いわゆるプロドラッグ）であってもよく、また、シアノ、*N*-ヒドロキシカルバムイミドイル基（ $-C(=N-OH)-N$

H₂)、あるいは置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル基またはアシル基でそれぞれ保護された (1) カルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 (-NH SO₂ CF₃)、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基、(6) N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5~7員 (好ましくは5~6員) の単環状の置換されていてもよい複素環残基のように、化学的な反応により、R¹で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基 (いわゆる合成中間体) であつてもよい。

R¹としては、置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル (例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど) もしくはアシル基 (例、低級 (C₂₋₅) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよいカルボキシル、テトラゾリルあるいは2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル (好ましくは、テトラゾリル) またはシアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル (好ましくはシアノ) が好ましく、とりわけテトラゾリルが好ましく用いられる。

前記式中、Xは結合手または直鎖部分の原子数が2以下のスペーサー (好ましくは結合手) を示し、直鎖部分の原子数が2以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には直鎖部分を構成する原子数が1または2である低級 (C₁₋₄) アルキレン、-CO-, -O-, -S-, -NH-, -CO-NH-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH=CH-などが挙げられる。

前記式中、nは1または2 (好ましくは1) を示す。

前記式中、環Aは置換基R²以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、該置換基としては、例えば、(1) ハロゲン (例、F, Cl, Brなど)、(2) シアノ、(3) ニトロ、(4) 置換されていてもよい低級 (C₁₋₄) アルキル、(5) 低級 (C₁₋₄) アルコキシ、(6) 置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、N-低級 (C₁₋₄) アルキルアミノ (例、メチルアミノなど)、N, N-ジ低級 (C₁₋₄) アルキルアミノ (例、ジメチルアミノなど)、N-アリアルアミノ (例、フェニルアミノなど)、脂環式アミノ (例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-フェニルピペラジノなど) など)、(7) 式-CO-D'

〔式中、D' は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級 (C_{1-4}) アルコキシ、低級 (C_{2-6}) アルカノイルオキシ (例、アセトキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 (C_{1-6}) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど) あるいは低級 (C_{3-6}) シクロアルコキシカルボニルオキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど) で置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシを示す〕で表わされる基、または (8) 置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル (前記した R^1 としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基」と同様なものが挙げられる) もしくはアシル (例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基などが挙げられる。

これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に 1 ~ 2 個同時に置換されていてもよいが、置換基 R^2 以外に環 A がさらに有する置換基としては、置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル (例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキルなど)、ハロゲンなどが好ましく、置換基 R^2 以外に環 A が置換基を有さないことがより好ましい。

前記式中、 R^2 としての陰イオンを形成しうる基 (プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基) としては、例えば、(1) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 ($-NHSO_2CF_3$)、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されていてもよい低級アルキル基 (前記した R^1 としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル基」と同様なものが挙げられる) もしくはアシル基 (例、低級 (C_{2-5}) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下 (例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など) で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。

R^2 としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとして

は、例えば式-CO-D〔式中、Dは(1)水酸基、(2)置換されていてもよいアミノ(例えば、アミノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノなど)または(3)置換されていてもよいアルコキシ{例、(i)アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ(例、アミ
 5 ノ、N-低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、ハロゲン、低級(C₁₋₆)アルコキシ、低級(C₁₋₆)アルキルチオ、低級(C₃₋₈)シクロアルコキシあるいは置換されていてもよいジオキソレニル(例、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレ
 ン-4-イルなど)で置換されていてもよい低級(C₁₋₆)アルコキシ基、また
 10 は(ii)式-O-CH(R⁶)-OCOR⁷〔式中、R⁶は(a)水素、(b)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または(d)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロ
 15 ペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)を示し、R⁷は(a)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペン
 20 チル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルキル基(例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど)、(d)炭素数3-8
 25 のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルキル、低級(C₁₋₄)アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基(例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e)置換されていてもよいアリール基(例、

- フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1-4}) アルキル、低級 (C_{1-4}) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g) 炭素数 2-8 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基 (例、アリロキシ、イソプテニロキシなど)、(h) 炭素数 3-8 のシクロアルキルオキシ基 (例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i) 炭素数 3-8 のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1-4}) アルキル、低級 (C_{1-4}) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 1-3 の低級アルコキシ基 (例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j) 炭素数 3-8 のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1-4}) アルキル、低級 (C_{1-4}) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 2-3 の低級アルケニロキシ基 (例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど) または (k) 置換されていてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級 (C_{1-4}) アルキル、低級 (C_{1-4}) アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など) を示す] で表される基など} を示す] で表される基などが挙げられる。

R^2 としては、エステル化されていてもよいカルボキシルが好ましく、その具体例としては、例えば、 $-COOH$ 及びその塩、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-COOtBu$ 、 $-COOPr$ 、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキシ

ー1, 3-ジオキソレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、n-ブチロキシメトキシカルボニル、イソブチロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチロキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシカルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオン(例、 COO^- 、その誘導体など)を形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれであってもよく、カルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

上記 R^2 としては、式 -CO-D 〔式中、Dは(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C_{2-6})アルカノイルオキシ(例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級(C_{3-8})シクロアルカノイルオキシ、低級(C_{1-6})アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級(C_{3-8})シクロアルコキシカルボニロキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級(C_{1-4})アルコキシまたは低級(C_{3-8})シクロアルコキシで置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシを示す〕で表わされる基が好ましく、なかでもカルボキシルが好ましい。

前記式中、 R^3 で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、例えば、(1)アルキル基、(2)アルケニル基、(3)アルキニル基、(4)シクロアルキル基、(5)アリール基、(6)アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。

前記(1)のアルキル基としては、炭素数1~8程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。

前記(2)のアルケニル基としては、炭素数2～8程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどがあげられる。

5 前記(3)のアルキニル基としては、炭素数2～8程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどがあげられる。

前記(4)のシクロアルキル基としては、炭素数3～6程度の低級シクロアルキルがあげられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。

10 上記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は水酸基、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C_{1-4})アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C_{1-4})アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級(C_{1-4})アルコキシ基、低級(C_{1-4})アルキルチオ基などで置換されていてもよい。

15 前記(5)のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチルなどのフェニル-低級(C_{1-4})アルキルなどがあげられ、前記(6)のアリール基としては、例えばフェニルなどがあげられる。

上記したアラルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン(例、F、Cl、Brなど)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C_{1-4})アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C_{1-4})アルキルアミノなど)、低級(C_{1-4})アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)、低級(C_{1-4})アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオなど)、低級(C_{1-4})アルキル(例、メチル、エチルなど)などを有していてもよい。

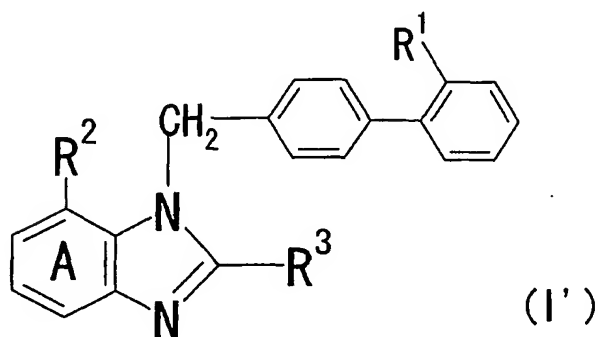
25 上記したなかでも、 R^3 で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基(例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級(C_{1-4})アルコキシ基で置換されていてもよい低級(C_{1-5})アルキルまたは低級(C_{2-5})アルケニル基など)が好ましく、とりわけ、低級(C_{1-5})アルキル(より好ましくは、エチル)が好ましい。

R^3 で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化

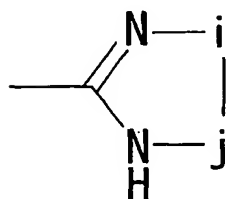
水素残基」における「ヘテロ原子」としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ [m は0ないし2の整数を示す]、 $-NR'-$ [R' は水素原子または低級 (C_{1-4}) アルキルを示す] などが挙げられ、なかでも $-O-$ が好ましく用いられる。

上記したなかでも、 R^3 としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ [m は0ないし2の整数を示す] または $-NR'-$ [R' は水素原子または低級 (C_{1-4}) アルキルを示す] を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 (C_{1-4}) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{2-5}) アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級 (C_{1-5}) アルキルまたは低級 (C_{1-5}) アルコキシ (より好ましくは、エトキシ) が好ましい。

式 (I) で表されるアンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物のなかでも、式 (I')



(式中、 R^1 は(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基または(3)式



15

[式中、 i は $-O-$ または $-S-$ を示し、 j は $=O$ 、 $=S$ または $=S(O)_m$ を示し、 m は前記と同意義を示す] で表される基を示し、環Aは置換基 R^2 以外に置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル (例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキルなど) またはハロ

ゲンで置換されていてもよいベンゼン環（好ましくは、置換基 R^2 以外に置換基を有さないベンゼン環）を示し、 R^2 は式 $-CO-D$ 〔式中、 D は（１）水酸基または（２）アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級（ C_{2-6} ）アルカノイルオキシ（例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど）、低級（ C_{3-8} ）シクロアルカノイルオキシ、低級（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど）、低級（ C_{3-8} ）シクロアルコキシカルボニロキシ（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）、低級（ C_{1-4} ）アルコキシまたは低級（ C_{3-8} ）シクロアルコキシで置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルコキシを示す〕で表わされる基を示し、 R^3 は $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 〔 m は０ないし２の整数を示す〕または $-NR'-$ 〔 R' は水素原子または低級（ C_{1-4} ）アルキルを示す〕を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級（ C_{1-4} ）アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（ C_{1-5} ）アルキルまたは低級（ C_{2-5} ）アルケニル基（好ましくは、低級（ C_{1-5} ）アルキルまたは低級（ C_{1-5} ）アルコキシ；より好ましくは、エトキシ）を示す。〕で表されるベンズイミダゾール-7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましく、とりわけ、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸〔Candesartan〕、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート〔Candesartan cilexetil〕、ピバロイルオキシメチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。

上記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合

成することが可能である。また、Candesartan cilexetil を用いる場合には、E P-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはそのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。

本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物〔以下、A I I拮抗化合物と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりA I I拮抗化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてA I I拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてA I I拮抗化合物に変化する化合物をいう。A I I拮抗化合物のプロドラッグとしては、A I I拮抗化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、A I I拮抗化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；A I I拮抗化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、A I I拮抗化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；A I I拮抗化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、A I I拮抗化合物）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバ

ロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってA I I拮抗化合物から製造することができる。

また、A I I拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でA I I拮抗化合物に変化するものであってもよい。

また、A I I拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

B. 多価金属について (1)

多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液を用いる本発明の製造法において使用する多価金属について以下に詳述する。

本発明で用いられる多価金属としては、生体に悪影響を及ぼさない化合物であれば特に限定されず、金属種としては例えば2価(例、亜鉛、カルシウム、マグネシウム、鉄、銅、アルミニウム、スズ、マンガン等)、3価(例、鉄、アルミニウム、マンガン等)、4価(例、スズ等)などの多価金属(好ましくは、亜鉛など)が用いられる。

本発明で用いられる多価金属は、無機物あるいは有機物等との化合物、錯化合物または金属酸化物などの「多価金属化合物」として用いてもよい。また「多価金属化合物」は結合水あるいは結晶水を有していてもよい。

多価金属の好ましい具体例としては、例えば亜鉛、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。多価金属の特に好ましい具体例としては、亜鉛が挙げられる。

有機物としては、例えば脂肪族カルボン酸、芳香族酸などの有機酸、及びアセチルアセトン等が用いられる。脂肪族カルボン酸は、好ましくは炭素数1ないし9の脂肪族カルボン酸(例、脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、脂肪族トリカルボン酸など)等が用いられる。脂肪族カルボン酸は、飽和あるいは不

飽和のいずれであってもよい。

脂肪族モノカルボン酸としては、例えば炭素数1ないし9の飽和脂肪族モノカルボン酸（例、炭酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸等）および炭素数2ないし9の不飽和脂肪族モノカルボン酸（例、アクリル酸、プロピオール酸、メタクリル酸、クロトン酸、イソクロトン酸等）などが用いられる。

脂肪族ジカルボン酸としては、例えば炭素数2ないし9の飽和脂肪族ジカルボン酸（例、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸等）および炭素数2ないし9の不飽和脂肪族ジカルボン酸（例、マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、メサコン酸等）などが用いられる。

脂肪族トリカルボン酸としては、例えば炭素数2ないし9の飽和脂肪族トリカルボン酸（例、トリカルバリル酸、1,2,3-ブタントリカルボン酸等）などが用いられる。

前記の脂肪族カルボン酸は、水酸基を1ないし2個有していてもよく、このような例としては、例えばグリコール酸、乳酸、グリセリン酸、タルトロン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸等が挙げられる。

脂肪族カルボン酸は、好ましくは脂肪族モノカルボン酸である。さらに好ましくは炭素数2ないし9の脂肪族モノカルボン酸である。脂肪族カルボン酸の特に好ましい具体例としては酢酸が挙げられる。

芳香族酸としては、例えば安息香酸、サリチル酸、フェノールスルホン酸などが用いられる。

金属化合物の具体例としては、

亜鉛と無機酸との塩〔例、ハロゲン化亜鉛（例、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、フッ化亜鉛等）、硫酸亜鉛、硝酸亜鉛、チオシアン酸亜鉛等〕、亜鉛と有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸亜鉛塩（例、炭酸亜鉛、酢酸亜鉛、グリコール酸亜鉛、乳酸亜鉛、酒石酸亜鉛等）、芳香族亜鉛塩（例、安息香酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、フェノールスルホン酸亜鉛等）〕、亜鉛アセチルアセトナートなど、

カルシウムと無機酸との塩〔例、ハロゲン化カルシウム（例、塩化カルシウム、臭化カルシウム、ヨウ化カルシウム、フッ化カルシウム等）、硫酸カルシウム、

硝酸カルシウム、チオシアン酸カルシウム等〕、カルシウムと有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸カルシウム塩（例、炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム、シュウ酸カルシウム、酒石酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム等）、芳香族カルシウム塩（例、安息香酸カルシウム、サリチル酸カルシウム等）〕、カルシウムアセチルアセトナートなど、

5 マグネシウムと無機酸との塩〔例、ハロゲン化マグネシウム（例、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、フッ化マグネシウム等）、硫酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、チオシアン酸マグネシウム等〕、マグネシウムと有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸マグネシウム塩（例、炭酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、プロピオン酸マグネシウム、シュウ酸マグネシウム、酒石酸マグネシウム、乳酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム等）、芳香族マグネシウム塩（例、安息香酸マグネシウム、サリチル酸マグネシウム等）〕、マグネシウムアセチルアセトナートなど、

15 鉄と無機酸との塩〔例、ハロゲン化鉄（例、塩化鉄、臭化鉄、ヨウ化鉄、フッ化鉄等）、硫酸鉄、硝酸鉄、チオシアン酸鉄等〕、鉄と有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸鉄塩（例、炭酸鉄、酢酸鉄、グリコール酸鉄、乳酸鉄、酒石酸鉄等）、芳香族鉄塩（例、安息香酸鉄、サリチル酸鉄、フェノールスルホン酸鉄等）〕、鉄アセチルアセトナートなど、及び

20 金属酸化物（例、酸化亜鉛、酸化鉄、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、酸化アルミニウム、酸化銅、酸化マンガン等）が挙げられる。

 多価金属化合物は、好ましくは酢酸亜鉛、酸化亜鉛、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウム、塩化鉄、鉄アセチルアセトナート、亜鉛アセチルアセトナート、カルシウムアセチルアセトナート、マグネシウムアセチルアセトナート等が用いられ、より好ましくは酢酸亜鉛または／および酸化亜鉛、すなわち、酢酸亜鉛および酸化亜鉛の１種あるいは２種の組み合わせが用いられる。

25 多価金属化合物として酢酸亜鉛および酸化亜鉛を用いる場合、単独で用いても混合して用いてもよく、その比率は、好ましくは酢酸亜鉛／酸化亜鉛（モル比）比が０／１００から１００／０、好ましくは１０／９０から７０／３０で、最も

好ましくは25/75から55/45である。

本願発明においては、徐放性製剤に含有される多価金属の一部が、生体内分解性ポリマーとの金属塩（例えば、亜鉛塩あるいは異種の金属塩など）を形成していてもよい。この生体内分解性ポリマーの金属塩は、例えば特開平09-221420号公報記載の方法あるいは準じた方法で製造することができる。また、徐放性製剤に含有される多価金属の一部は、難水溶性非ペプチド性生理活性化合物と複合体を形成していてもよい。

本発明で用いられる金属化合物の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物に対する混合比率は該金属化合物および難水溶性非ペプチド性生理活性化合物に依存して最適添加量が異なるが、例えば該金属化合物が2価でありかつ該難水溶性非ペプチド性生理活性化合物がAII拮抗化合物である場合、好ましくは金属化合物/難水溶性非ペプチド性生理活性化合物（モル比）比が1/10から10/1、さらに好ましくは1/5から5/1、最も好ましくは1/2から2/1である。

15 C. 生体内分解性ポリマーについて

本発明に用いられる生体内分解性ポリマーとしては、例えば、 α -ヒドロキシカルボン酸類（例、グリコール酸、乳酸等）、ヒドロキシジカルボン酸類（例、リンゴ酸等）、ヒドロキシトリカルボン酸（例、クエン酸等）等の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体またはこれらの混合物；ポリ- α -シアノアクリル酸エステル；ポリアミノ酸（例、ポリ- γ -ベンジル-L-グルタミン酸等）；無水マレイン酸系共重合体（例、スチレン-マレイン酸共重合体等）などが用いられる。

重合の形式は、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、上記 α -ヒドロキシ酸類、ヒドロキシジカルボン酸類、ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D-、L-、DL-体のいずれも用いることができる。これらの中でも、 α -ヒドロキシカルボン酸重合体（好ましくは乳酸-グリコール酸重合体）、そのエステル体、ポリ- α -シアノアクリル酸エステルなどが好ましい。さらに好ましくは、乳酸-グリコール酸重合体である。

生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合、その組

成比（モル％）は100/0～40/60が好ましく、100/0～50/50が特に好ましい。

上記の乳酸－グリコール酸重合体の重量平均分子量は、通常、約3,000～約50,000、好ましくは約4,000～約40,000、さらに好ましくは約5,000～約30,000である。また、分散度（重量平均分子量／数平均分子量）は、通常約1.2～約4.0が好ましく、さらに約1.5～3.5が好ましい。

本明細書における重量平均分子量、数平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が1,110,000、707,000、354,000、189,000、156,000、98,900、66,437、37,200、17,100、9,830、5,870、2,500、1,303、500の14種類のポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定には、GPCカラムKF804L×2（昭和電工製）を使用し、移動相としてクロロホルムを用いた。また、生体内分解性ポリマーをアセトン－メタノール混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液をアルコール性水酸化カリウム溶液でカルボキシル基を滴定して末端基定量による数平均分子量を算出した。以下これを末端基定量による数平均分子量と表記する。末端基定量による数平均分子量が絶対値であるのに対してGPC測定による数平均分子量は、分析または解析条件（例えば、移動相の種類、カラムの種類、基準物質、スライス幅の選択、ベースラインの選択等）によって変動する相対値であるため、一義的な数値化は困難であるが、例えば、乳酸とグリコール酸から無触媒脱水重縮合法で合成され、末端に遊離のカルボキシル基を有する重合体では、GPC測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致する。この乳酸－グリ

25 コール酸重合体の場合にほぼ一致するとは、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量の約0.2～約1.5倍の範囲内であることをいい、好ましくは約0.3～約1.2倍の範囲内であることをいう。

乳酸－グリコール酸重合体は、例えば、乳酸とグリコール酸からの無触媒脱水重縮合（特開昭61-28521号）あるいはラクタイドとグリコライド等の環

状体からの触媒を用いた開環重合 (Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering PartA : Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc., 1995 年) で製造できる。

開環重合で合成される重合体はカルボキシル基を有さない重合体であるが、該
5 重合体を化学的に処理して末端を遊離のカルボキシル基にした重合体 (ジャーナル オブ コントロールド リリース (J. Controlled Release) 、41巻、249-257頁、1996年) を用いることもできる。

上記の末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体は公知の製造法 (例えば、無触媒脱水重縮合法、特開昭61-28521号公報参照)
10 で問題なく製造でき、さらには末端に特定されない遊離のカルボキシル基を有する重合体は公知の製造法 (例えば、WO94/15587号公報参照) で製造できる。

また、開環重合後の化学的処理によって末端を遊離のカルボキシル基にした乳酸-グリコール酸重合体は、例えばベーリンガー インゲルハイム (Boehringer
15 Ingelheim KG) から市販されているものを用いてもよい。

これらの生体内分解性ポリマーは単独で使用しても、2種類以上を混合して使用してもよい。

D. 実施の態様 (1)

20 多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液を用いる本発明の製造法およびその実施の態様について以下に詳述する。

本発明の製造法としては、多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリ
25 マー有機溶媒中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液を用いることを特徴とし、該有機溶媒溶液中に生体内分解性ポリマーを含まない場合においても、多価金属化合物非存在下における溶解度以上に難水溶性非ペプチド性生理活性化合物を有機溶媒溶液に溶解することを特徴とする。すなわち、多価金属化

合物非存在下における難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の有機溶媒溶液に対する溶解度が、多価金属化合物の存在により増加し、また、多価金属化合物非存在下における難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の生体内分解性ポリマー有機溶媒溶液に対する溶解度が、多価金属化合物の存在により増加する。

- 5 ここで、「溶解度を越える量」とは、多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒中での難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の溶解度の約110%以上、好ましくは約300%以上、さらに好ましくは約500%以上をいう。

- 10 該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、アルコール類（例えば、エタノール、メタノール等）、アセトニトリルなどが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ハロゲン化炭化水素としてはジクロロメタンが、アルコールとしてはエタノール、メタノールが好適である。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。
- 15

- 20 上記の有機溶媒溶液には添加剤を加えてもよい。該添加剤としては、例えば、薬物の安定性を保つための可溶化剤として、炭酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸等、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩等を添加してもよい。また、さらに薬物の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコール等のポリオール化合物等を、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類（例、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサル等も添加し
- 25

該難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の有機溶媒溶液中濃度は、該難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の種類、有機溶媒の種類によって異なるが、一般的には約0.5～約70重量%であり、例えば、該難水溶性非ペプチド性生理活性化合物がAII拮抗化合物であり、ジクロロメタンとメタノールの混液を有機溶

媒として用いた場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約60重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。

5 生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、一般的には約0.5～約70重量%であり、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約60重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。

また、ジクロロメタンとの混合有機溶媒としてエタノールあるいはメタノールを用いた場合、混合有機溶媒中のジクロロメタンの比率は、一般的には約10～約90体積%、より好ましくは約15～約85体積%、特に好ましくは約20～約80体積%から選ばれる。

15 該難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを有機溶媒に添加する順番は、何れを先にしてもよいし、同時に添加してもよいし、難水溶性非ペプチド性生理活性化合物および多価金属化合物の有機溶媒溶液と生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を混合してもよい。

20 該難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを有機溶媒に溶解するには静置してもよく、また適宜エネルギーを用いて混合してもよい。該エネルギーとしては、超音波、物理的振とう、攪拌等がある。溶解温度は用いる溶媒の沸点以下ならどのような温度でもかまわないが、好ましくは0℃～30℃である。溶解に要する時間は、該難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーの種類、配合比、溶解温度、振動等により異なるが、好ましくは室温にて1秒から7日以内、より好ましくは5秒から3日以内、最も好ましくは30秒から1日以内である。

25 本発明の特徴である難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液は、好ましくは無菌溶液、より好ましくはろ過滅菌で調製された溶液であり、注射剤として用いる場合難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の無菌バルクを必要としない利点がある。

本発明の製造法で得られる徐放性製剤における難水溶性非ペプチド性生理活性化合物および多価金属化合物の配合量は、該生理活性化合物の種類、所望の薬理

効果および効果の持続期間などによって異なるが、該生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを出発原料とする場合、この三者の和に対して該生理活性化合物は、通常約1～約50重量%、より好ましくは約15～45重量%、特に好ましくは約20～40重量%で、他方、多価金属化合物は、通常

5 約0.5～約20重量%、より好ましくは約1～約15重量%、特に好ましくは約2～約10重量%である。

本発明の徐放性製剤の形態は特に限定されないが、非経口投与製剤が好ましく、経皮投与剤、経粘膜剤、埋め込み剤、マイクロカプセル注射剤などが考えられるが、徐放期間が長く、また、患者への負担が少ないマイクロカプセルを用いた注射投与製剤が好ましい。

10

本発明の多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液から溶媒を除去することを特徴とする徐放性製剤の製造法を、製剤が例えばマイクロカプセル（以下マイクロ

15 スフィアと称することもある）であるとき以下に示す。

(I) 水中乾燥法

上記方法で得られた難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を水相中に加え、O（油相）/W（水相）エマルジョンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセル

20 を調製する。この際の水相体積は、一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍、より好ましくは約5倍～約5,000倍、特に好ましくは約10倍～約2,000倍から選ばれる。

上記の外水相中には乳化剤を加えてもよい。該乳化剤は、一般に安定なO/Wエマルジョンを形成できるものであればいずれでもよい。具体的には、例えば、

25 アニオン性界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔ツイーン(Tween)80、ツイーン(Tween)60、アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ〕など）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセル

ロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが用いられる。これらの中の1種類か、または2種類以上を組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は、好ましくは約0.01~10重量%の範囲で、さらに好ましくは約0.05~約5重量%の範囲で用いられる。

- 5 上記の外水相中には浸透圧調節剤を加えてもよい。該浸透圧調節剤としては、水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよい。

 該浸透圧調節剤としては、例えば、多価アルコール類、一価アルコール類、単糖類、二糖類、オリゴ糖およびアミノ酸類またはそれらの誘導体などが挙げられる。

- 10 上記の多価アルコール類としては、例えば、グリセリン等の二価アルコール類、アラビトール、キシリトール、アドニトール等の五価アルコール類、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール等の六価アルコール類などが用いられる。なかでも、六価アルコール類が好ましく、特にマンニトールが好適である。

- 上記の一価アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、このうちメタノールが好ましい。
- 15

 上記の単糖類としては、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース等の五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンオース、ソルボース、ラムノース、フコース等の六炭糖類が用いられ、このうち六炭糖類が好ましい。

- 20 上記のオリゴ糖としては、例えば、マルトトリオース、ラフィノース糖等の三糖類、スタキオース等の四糖類などが用いられ、このうち三糖類が好ましい。

 上記の単糖類、二糖類およびオリゴ糖の誘導体としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸などが用いられる。

- 上記のアミノ酸類としては、L-体のものであればいずれも用いることができ、
- 25 例えば、グリシン、ロイシン、アルギニンなどが挙げられる。このうちL-アルギニンが好ましい。

 これらの浸透圧調節剤は単独で使用しても、混合して使用してもよい。

 これらの浸透圧調節剤は、外水相の浸透圧が生理食塩水の浸透圧の約1/50~約5倍、好ましくは約1/25~約3倍となる濃度で用いられる。

有機溶媒を除去する方法としては、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法が用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして有機溶媒を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離または濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している生理活性化合物、薬物保持物質、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。

製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該凝集防止剤としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）などの水溶性多糖、グリシンなどのアミノ酸、フィブリン、コラーゲンなどのタンパク質などが用いられる。なかでも、マンニトールが好適である。

また、凍結乾燥後、必要であれば、減圧下マイクロカプセル同士が融着しない条件内で加温してマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。好ましくは、毎分10～20℃の昇温速度の条件下で、示差走査熱量計で求めた生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度よりも若干高い温度で加温する。より好ましくは、生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度からこれより約30℃高い温度範囲内で加温する。とりわけ、生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合には好ましくはその中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より10℃高い温度範囲、さらに好ましくは、中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より5℃高い温度範囲で加温する。

加温時間はマイクロカプセルの量などによって異なるものの、一般的にはマイクロカプセル自体が所定の温度に達した後、約12時間～約168時間、好ましくは約24時間～約120時間、特に好ましくは約48時間～約96時間である。

加温方法は、マイクロカプセルの集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されない。

該加温乾燥方法としては、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽またはキルン中で

加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。このなかで恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。

- また、マイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去は、超臨界流体（ CO_2 など）または高圧ガス状態の二酸化炭素等を用いる方法で行うこともできる。好ましくは、高圧ガス状態の二酸化炭素を用いる方法が採用される。

以下、高圧ガス状態の二酸化炭素等による脱溶媒法について詳述する。

本発明における高圧ガスとは、ある温度で圧力が大気圧以上かつその温度での液化圧以下である気体である。

- 本発明に用いられる高圧ガスとしては、例えば二酸化炭素、亜酸化窒素、窒素、ヘリウム、アルゴン、アルカン（例、エタン、プロパン等）、そしてアルケン（例、エチレン等）等が挙げられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよいが、好ましくは二酸化炭素を単独で用いることが望ましい。

- 製剤に接触する高圧ガスの温度が製剤の基剤として用いる生体内分解性ポリマーのガラス転移温度を越えて高すぎると製剤の融着、変形、生理活性物質の分解、劣化等の危険性が増大する。本発明におけるガラス転移温度とは、示差走査熱量計（DSC）を用い、加温速度毎分10または20℃で昇温した際に得られる中間点ガラス転移温度をいう。また、高圧ガスの温度が低温すぎると、有機溶媒の除去が不十分となる。有機溶媒は、1,000ppm未満、好ましくは500ppm未満、より好ましくは100ppm未満程度まで除くのがよい。したがって、本発明において二酸化炭素を高圧ガスとして使用するときの有利な温度は生体内分解性ポリマーのガラス転移温度（通常約20～60℃程度）を基準として+20～-60℃、好ましくは+10～-50℃、より好ましくは0～-40℃、さらに好ましくは-5～-30℃、最も好ましくは-10～-25℃の温度範囲である。

- 選択された高圧ガスに応じて使用時の圧力の範囲は異なるが、一般に高圧ガスの圧力が高すぎるとマイクロカプセルの融着、変形、投与直後の初期放出の増大等の危険性が増大し、また低圧すぎると有機溶媒の除去が不十分となる。本発明において二酸化炭素を高圧ガスとして使用するときの有利な圧力は約1～7MPa、好ましくは約1～4MPa、より好ましくは約2～4MPaである。

高压ガスと接触させる時間も高压ガスの圧力、温度、処理するマイクロカプセル量等によって異なるが、二酸化炭素を高压ガスとして使用するときには約5分～約24時間が好ましい。さらに約10分～約12時間が好ましい。

以下、高压ガス状態の二酸化炭素を用いたマイクロカプセルの高压ガス処理工程についてさらに詳細に説明する。かかる高压ガス処理装置は、例えば、液化炭酸ポンプ、二酸化炭素送液ポンプ、熱交換器、抽出容器、恒温槽、検出器、全自動圧力調整弁および回収容器で構成されている。処理すべきマイクロカプセルは抽出容器に入れられ、装置を密閉した後、所定の温度に加温される。次に液化炭酸は液化炭酸ポンプから二酸化炭素送液ポンプにより熱交換器に送られ、所定の温度に加温され、高压ガス状態に変換される。次いで、この高压ガス状態の二酸化炭素は抽出容器に吹き込まれ、マイクロカプセル中の溶媒を該高压ガスに溶解・抽出させる。抽出された溶媒は、検出器、自動圧力調整弁を経て、回収容器に回収される。系全体にかかる圧力は最下流に接続した全自動圧力調整弁によって制御される。所定の時間、該高压ガスと接触させることにより、残留有機溶媒を除去することができる。

(I I) 相分離法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、上記方法で得られた難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に、コアセルベーション剤を攪拌下徐々に加えてマイクロカプセルを析出、固化させる。該コアセルベーション剤は油相体積の約0.01～1,000倍、好ましくは約0.05～500倍、特に好ましくは約0.1～200倍から選ばれる。

コアセルベーション剤としては、有機溶媒と混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物等で生理活性化合物と生体内分解性ポリマー両者を溶解しないものであれば特に限定はされない。具体的には、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナッツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが用いられる。これらは2種類以上混合して使用してもよい。

このようにして得られたマイクロカプセルを分取した後、ヘプタン等で繰り返し洗浄して生理活性化合物および生体内分解性ポリマー以外のコアセルベーション

ン剤等を除去し、減圧乾燥する。もしくは、前記（I）の水中乾燥法で記載したのと同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥、超臨界流体または高圧ガス状態の二酸化炭素などによる脱溶媒を行ってもよい。脱溶媒処理は上記したような高圧ガス状態の二酸化炭素などを用いる方法が好ましく採用される。

（I I I）噴霧乾燥法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、上記方法で得られた難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液をノズルを用いてスプレードライヤー（噴霧乾燥器）の乾燥室内に噴霧し、極めて短時間内に微粒化液滴内の有機溶媒を揮発させ、マイクロカプセルを調製する。該ノズルとしては、例えば、二流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。この後、必要であれば、前記（I）の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥、超臨界流体または高圧ガス状態の二酸化炭素などによる脱溶媒を行ってもよい。

（I V）気体粉碎法

上述のマイクロカプセル以外の剤形としてマイクロカプセルの製造法（I）の水中乾燥法に記載した多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液を、例えば、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒を蒸発させて乾固した後、ジェットミルなどで粉碎して微粉末としてもよい。

さらには、粉碎した微粉末をマイクロカプセルの製造法（I）の水中乾燥法で記載したのと同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥、超臨界流体または高圧ガス状態の二酸化炭素などによる脱溶媒を行ってもよい。

ここで得られるマイクロカプセルまたは微粉末では、使用する生体内分解性ポリマーの分解速度、多価金属化合物の種類や量に対応して薬物放出が制御できる。

本発明の製造法で得られる徐放性製剤は、そのまま、またはこれらを原料物質として種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、吸入剤、経口剤（例、カプセル剤（例、

硬カプセル剤、軟カプセル剤等)、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等)などの医薬として投与することができる。また、針なし注射器によっても投与することができる。

例えば、本発明の製造法によって得られる徐放性製剤を注射剤とするには、これらを分散剤(例、ツイーン(Tween) 80, HCO-60等の界面活性剤、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の多糖類など)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど)等と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とすることができる。

本発明の製造法によって得られる徐放性製剤の粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合には、その分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として約0.1~300 μ m、好ましくは約0.5~150 μ mの範囲、さらに好ましくは約1から100 μ mの範囲である。

本発明の製造法によって得られる徐放性製剤を無菌製剤にするには、製造工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、およびこれらを組み合わせた方法あるいは防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

本発明の製造法によって得られる徐放性製剤は、低毒性であるので、哺乳動物(例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等)に対して安全な医薬などとして用いることができる。

本発明の製造法によって得られる徐放性製剤の投与量は、主薬である生理活性化合物の種類と含量、剤形、生理活性化合物放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なるが、生理活性化合物の有効量であればよい。主薬である生理活性化合物の1回当たりの投与量としては、例えば、徐放性製剤が1か月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり約0.01mg~10mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.05mg~5mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

1回当たりの徐放性製剤の投与量は、成人1人当たり好ましくは、約0.05mg~50mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.1mg~30mg/kg

k g 体重の範囲から適宜選ぶことができる。

投与回数は、数週間に 1 回、1 か月に 1 回、または数か月（例、3 か月、4 か月、6 か月など）に 1 回等、生理活性化合物の種類と含量、剤形、生理活性化合物の放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。

- 5 また、本発明の徐放性製剤は、寝たきり、痴呆症、咽喉・食道疾患、消化器疾患、摂食・嚥下障害患者、手術時などの内服薬での治療が困難または不可能な患者にも有利に用いることができる。

- 10 生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の場合、これらは安全性が高く、投与直後に血中濃度が上昇しても、血圧が下がり過ぎることはない。本発明の徐放性製剤は以下の疾患の治療剤として使用することが可能であり、一定の血液中濃度を昼夜問わず、維持することが可能なため、経口剤で投与する場合に比較して投与量・回数の低減が可能であり、しかも血中薬物濃度の変動が少なく、服用の中断などによる病状の変化が起きないため、治療効果がより明確になることが期待される。

- 15 安全性に関しては、通常の使用状況では上記の理由により過降圧等の危険は内服等に比べ少ないが、交通事故などの大量の体液喪失を伴う事態の発生などで過降圧を生じた場合でも、アンギオテンシンIIのみならず救急医療現場で通常使用される薬剤（カテコールアミン製剤など）の静脈内投与により即座に昇圧が可能であり、さらには低血圧治療薬の経口投与によっても持続的な昇圧が可能なため、
20 緊急時の急性対応のみならず長期の対処も可能である。

- 25 生理活性化合物としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の対象となる疾患としては、アンギオテンシンII受容体を介して発現する血管の収縮および増殖や臓器障害により、アンギオテンシンIIの存在により、あるいはアンギオテンシンIIが存在すると誘発される因子により、発症または発症が促進する疾患などが挙げられる。

このような疾患としては、例えば高血圧症、血圧日内変動異常、心疾患（心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、不整脈、頻脈、心筋梗塞など）、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症など）、脳浮腫、脳循環障害、脳血

- 管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害など）、腎疾患（腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害など）、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、血管肥厚、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患（緑内障、高眼圧症など）、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患（深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など）、代謝・栄養障害（肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、耐糖能異常、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症など）、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など）、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、多発性硬化症など）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症状、緊張症状、不快精神状態、精神疾患（うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、炎症性疾患（網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症；慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨膜炎等の関節炎；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など）、アレルギー疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなど）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（慢性を含む肝炎、肝硬変など）、門脈圧亢進症、消化器疾患（胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリ-

プ、胆石症、痔疾患など）、血液・造血器疾患（赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、骨疾患（例、骨折、再骨折、骨粗鬆症、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など）、固形腫瘍、腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸など）癌など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患（アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞種、原発性アルドステロン症など）、クロイツフェルトーヤコブ病、泌尿器・男性性器疾患（膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症など）、婦人科疾患（更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症など）、環境・職業性因子による疾患（放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など）、呼吸器疾患（かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓など）、感染症（サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症など）、毒血症（敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシシンショック症候群など）、耳鼻咽喉疾患（メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、皮膚疾患（ケロイド、血管腫、乾癬など）、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群などの全身疾患が挙げられる。

生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の場合、長期的にアンジオテンシンIIの作用を抑制することにより、成人病や老化などに伴うさまざまな疾患の原因となる生体機能および生理作用の障害または異常を改善または亢進を抑制し、これらに起因する疾患または病態の一次および二次予防または進展を抑制できる。このような生体機能および生理作用の障害または異常としては、例えば、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常、循環障害（末梢、脳、微小循環など）、脳血液関門の障害、インスリン感受性の低下、食塩感受性、凝固・線溶系異常、血液・血球成分の性状異常（血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度の上昇など）、増殖因子やサイトカイン（PDGF, VEGF, FGF, インターローキン、TNF- α , MCP-1 など）の産生および作用亢進、炎症系細胞の産生および浸潤亢進、フリーラジカルの産生亢進、脂肪沈着

- 促進、内皮機能障害、内皮、細胞および臓器障害、浮腫、平滑筋などの細胞の形態変化（増殖型などへの形態変化）、血管作動性物質や血栓誘発物質（エンドセリン、トロンボキサン_{A2} など）の産生および機能亢進、血管などの異常収縮、耐糖能異常、代謝異常（血清脂質異常、血糖異常など）、細胞などの異常増殖、
- 5 血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）などが挙げられ、なかでも、種々の疾患に伴う臓器障害（例、脳血管障害およびそれに伴う臓器障害、循環器疾患に伴う臓器障害、糖尿病に伴う臓器障害、インターベーション後の臓器障害など）の一次および二次予防・治療剤として、有利に用いることができる。
- 10 本発明の製造法によって得られる徐放性製剤において、生理活性化化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特に、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタンなど）である場合、門脈圧亢進症予防・治療剤として有利に使用することが可能である。食道静脈瘤破裂は夜間に多発する（Hepatology
- 15 1994;19:595-601）ことが知られており、本剤では、一定の血液中濃度を昼夜間わず維持することが可能なため、経口剤で投与する場合に比較して、投与量・回数の低減が可能であるばかりでなく、血中薬物濃度の変動が少ないことから安定した門脈圧の低下が期待できる。以上の本剤の特長は食道や胃の静脈瘤破裂の予防薬としての有用性を示すものである。また、服用の中断などによる病状の変化が起きないため、治療効果がより明確になることも期待される。さらに、生理活性
- 20 化合物としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特に、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタンなど）は、HGF（Hepatocyte Growth Factor：肝細胞増殖因子）産生促進に有効であることが期待され、肝再生および肝機能回復への寄与が期待できる。
- また、生理活性化化合物としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特
- 25 に、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタンなど）の血液中濃度を、昼夜間わず一定に維持することにより、脳梗塞等の脳血管障害の予防・治療効果がより明確になることも期待される。生理活性化化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の場合、患者の治療方法としては、アンギオテンシンII拮抗剤の経口投与剤を一定期間投与し、該患者の反応性を確認してから本発明の徐放

性製剤を投与することも考えられる。経口投与されるアンギオテンシンII拮抗剤と徐放性製剤に含有されるアンギオテンシンII拮抗剤は同じものであっても別なものであってもよい。また、アンギオテンシンII拮抗剤以外の降圧剤（カルシウム拮抗剤、利尿剤、ベータ遮断薬など）を予め経口投与しておいて、患者の反応性を確認してから本発明の徐放性製剤を投与してもよい。また、本発明の徐放性製剤と通常アンギオテンシンII拮抗剤と併用される利尿降圧剤（経口剤）を併用してもよい。

また、その他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬、HMG-C o A還元酵素（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase）阻害薬、インシュリン感受性改善薬、骨疾患治療薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、他の高血圧治療薬、慢性心不全治療薬、糖尿病治療薬、肝臓疾患治療薬、胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬、胆道疾患治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、婦人科疾患治療薬、泌尿器・男性性器疾患治療薬または感染症治療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されてもよく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えばフィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル等〕、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシピモックスおよびプロブコール〕、胆汁酸結合樹脂〔例、コレステラミン、コレステポール等〕、コレステロール吸収を抑制する化合物〔例、シトステロールやネオマイシン等〕、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬〔例、NB-598および類縁化合物等〕が挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイクラゼ、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。

また、以下の各種治療薬との組み合わせも可能である。

高血圧治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース）など）及びCa拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 α または β 受容体遮断薬など〕など；

慢性心不全治療薬：強心薬〔例、強心配糖体（ジゴキシンなど）、 β 受容体刺激薬（デノパミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤）およびPDE阻害薬など〕、利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、スピロノラクトン（アルダクトン）など〕、ACE阻害薬、〔例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）など〕、Ca拮抗薬〔例、アムロジピンなど〕および β 受容体遮断薬など；

抗不整脈薬：ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および β 遮断薬、Ca拮抗薬など；

骨疾患治療薬：カルシウム製剤（例、炭酸カルシウム等）、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD₃製剤（例、アルファカルシドール（アルファロールなど）、カルシトリオール（ロカルトロール）等）、性ホルモン類（例、エストロゲン、エストランジオール等）、ホルモン製剤〔例、結合型エストロゲン（プレマリン）など〕、イブリフラボン製剤（オステンなど）、ビタミンK₂、ビタミンK₂製剤〔例、メナテトレノン（グラケー）など〕、ビスホスホン酸系製剤（エチドロネートなど）、プロスタグランジンE₂、フッ素化合物（例、フッ化ナトリウム等）、骨形成タンパク（BMP）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- β ）、インスリン様成長因子-1及び2（IGF-1, -2）、副甲状腺ホルモン（PTH）、ヨーロッパ出願公開EP-A1-376197号公報、EP-A1-460488号公報およびEP-A1-719782号公報記載の化合物（例、
20 (2R, 4S)-(-)-N-[4-(diethoxyphosphorylmethyl)phenyl]-1, 2, 4, 5-tetrahydro-4-methyl-7, 8-methylenedioxy-5-oxo-3-benzothiepin-2-carboxamide等）など；

糖尿病治療薬：アクトス、ロジグリダソン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、
25 イスジリン類など；

肝臓疾患治療薬：グリチルリチン製剤〔例、強力ミノファーゲン等〕、肝水解物、SH化合物〔例、グルタチオン等〕、特殊アミノ酸製剤〔例、アミノレバン等〕、リン脂質〔例、ポリエノスファチジルコリン等〕、ビタミン類〔例、ビタミンB1, B2, B6, B12, C等〕、副腎皮質ホルモン〔例、デキサメタゾン、ベタメタゾン等〕、

インターフェロン〔例、インターフェロン α 、 β 等〕、肝生脳症治療薬〔例、ラクツロース等〕、食道、胃静脈瘤破裂時に用いられる止血剤〔例、バソプレッシン、ソマトスタチン等〕など；

5 胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬：制酸剤〔例、ヒスタミンH₂拮抗薬（シメチジン等）、プロトンポンプ阻害薬（ランソプラゾール等）など〕；

胆道疾患治療薬：催胆薬〔例、デヒドロコール酸等〕、排胆剤〔例、硫酸マグネシウム等〕など；

10 甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシナトリウム（チラージンS）、リオチロニジンナトリウム（サイロニン、チロミン）など；

ネフローゼ症候群治療薬：通常、第一選択として採用されるステロイド療法には、プレドニゾン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾンナトリウム（プレドニン）、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）等が用いられる。又抗凝固療法にはジピリダモール（ベルサンチン）、塩酸ジラゼプ（コメリアン）、チクロピジン、クロビドグレル、FXa阻害剤等の抗血小板薬ならびに抗凝固薬が用いられる；

15

HMG-CoA還元酵素阻害薬：セリバスタチン、アトロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、
(+)-3R, 5S-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル
-2-(N-メチル-N-メタンシルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-
3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸など；

20

慢性腎不全治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬（例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース））及びCa拮抗薬（マニジピン）、 α 受容体遮断薬などと組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。

25

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）〕、血液凝固因子Xa阻害薬ならびに凝固線溶系のバランス是正機能を有する薬剤〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アン

ツーラン)、ジピリダモール(ペルサンチン)、チクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬(レオプロ)など

冠血管拡張薬:ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など

- 5 心筋保護薬:心臓ATP-K用 開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など

抗炎症薬:アスピリン、アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤[例、インドメタシンなど]、ステロイド剤[例、デキサメタゾンなど]など

- 10 抗アレルギー薬:抗ヒスタミン薬[例、マレイン酸クロルフェニラミンなど]、刺激療法剤[例、ブシラミンなど]、その他塩酸アゼラスチン、セラトロダスト、トラニラスト、オキサトミド、強力ネオミノファーゲンシー、トラネキサム酸、フマル酸ケトチフェンなど

抗腫瘍薬:アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質製剤、抗腫瘍性植物成分製剤およびその他の抗腫瘍薬など

- 15 中枢神経系作用薬:抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、抗パーキンソン薬およびその他の精神神経用薬など

婦人科疾患治療薬:[例、更年期障害治療薬(結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン・吉草酸エストラジオールなど)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフェンなど)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬(酢酸リユープロレリン、ダナゾールなど)]など

- 20 泌尿器・男性性器疾患治療薬:[例、前立腺肥大症治療薬(塩酸タムスロシン、塩酸プラゾシン、酢酸クロルマジノンなど)、前立腺がん(酢酸リユープロレリン、酢酸ゴセレリン、酢酸クロルマジノンなど)]など

- 25 感染症治療薬:[例、抗生物質製剤(塩酸セファチアム、塩酸セフォゾプラン、アンピシリンなど)、化学療法剤(サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤など)、生物学的製剤(ワクチン類、免疫グロブリンなどの血液製剤類)など]など

その他に抗肥満薬(マジンドールなど)、抗リウマチ薬など

さらには、生体由来の各種因子またはその遺伝子導入による治療(例、HGF、VEGF等の血管新生促進因子またはそれらの遺伝子導入による虚血性疾患治療等)あるいはデコイ核酸による治療など

- これらの薬剤と本発明の製造法によって得られる徐放性製剤とを組み合わせる場合、各薬物を一つの徐放性製剤に配合してもよいが、上記の薬剤を薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、本発明の徐放性製剤と別々にあるいは同時に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。

E. 多価金属について (2)

- 10 本発明の「非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有してなる組成物において、該組成物重量の約0.05重量%以上の多価金属が該組成物の表面に存在する徐放性固形医薬組成物」において使用する多価金属について以下に詳述する。

- 15 本発明の徐放性固形医薬組成物の表面に存在する多価金属としては、生体に悪影響を及ぼさない化合物であれば特に限定されず、金属種としては例えば2価(例、亜鉛、カルシウム、マグネシウム、鉄、銅、アルミニウム、スズ、マンガン等)、3価(例、鉄、アルミニウム、マンガン等)、4価(例、スズ等)などの多価金属(好ましくは、亜鉛など)が用いられる。

- 20 本発明の徐放性固形医薬組成物の表面に存在する多価金属は、無機物あるいは有機物等との化合物、錯化合物または金属酸化物などの「多価金属化合物」として用いてもよい。また「多価金属化合物」は結合水あるいは結晶水を有していてもよい。

多価金属の好ましい具体例としては、例えば亜鉛、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。多価金属の特に好ましい具体例としては、亜鉛が挙げられる。

- 25 有機物としては、例えば脂肪族カルボン酸、芳香族酸などの有機酸、及びアセチルアセトン等が用いられる。脂肪族カルボン酸は、好ましくは炭素数1ないし9の脂肪族カルボン酸(例、脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、脂肪族トリカルボン酸など)等が用いられる。脂肪族カルボン酸は、飽和あるいは不飽和のいずれであつてもよい。

脂肪族モノカルボン酸としては、例えば炭素数1ないし9の飽和脂肪族モノカルボン酸（例、炭酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸等）および炭素数2ないし9の不飽和脂肪族モノカルボン酸（例、アクリル酸、プロピオール酸、メタクリル酸、クロトン酸、イソクロトン酸等）などが用いられる。

脂肪族ジカルボン酸としては、例えば炭素数2ないし9の飽和脂肪族ジカルボン酸（例、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸等）および炭素数2ないし9の不飽和脂肪族ジカルボン酸（例、マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、メサコン酸等）などが用いられる。

脂肪族トリカルボン酸としては、例えば炭素数2ないし9の飽和脂肪族トリカルボン酸（例、トリカルバリル酸、1,2,3-ブタントリカルボン酸等）などが用いられる。

前記の脂肪族カルボン酸は、水酸基を1ないし2個有していてもよく、このような例としては、例えばグリコール酸、乳酸、グリセリン酸、タルトロン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸等が挙げられる。

脂肪族カルボン酸は、好ましくは脂肪族モノカルボン酸である。さらに好ましくは炭素数2ないし9の脂肪族モノカルボン酸である。脂肪族カルボン酸の特に好ましい具体例としては酢酸が挙げられる。

芳香族酸としては、例えば安息香酸、サリチル酸、フェノールスルホン酸などが用いられる。

無機物としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、無機酸（例、硫酸、硝酸、チオシアン酸）、酸素などが挙げられる。

多価金属化合物の具体例としては、

亜鉛と無機酸との塩〔例、ハロゲン化亜鉛（例、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、フッ化亜鉛等）、硫酸亜鉛、硝酸亜鉛、チオシアン酸亜鉛等〕、亜鉛と有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸亜鉛塩（例、炭酸亜鉛、酢酸亜鉛、グリコール酸亜鉛、乳酸亜鉛、酒石酸亜鉛等）、芳香族亜鉛塩（例、安息香酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、フェノールスルホン酸亜鉛等）〕、亜鉛アセチルアセトナートなど、カルシウムと無機酸との塩〔例、ハロゲン化カルシウム（例、塩化カルシウム、

臭化カルシウム、ヨウ化カルシウム、フッ化カルシウム等)、硫酸カルシウム、硝酸カルシウム、チオシアン酸カルシウム等]、カルシウムと有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸カルシウム塩(例、炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム、シュウ酸カルシウム、酒石酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム等)、芳香族カルシウム塩(例、安息香酸カルシウム、サリチル酸カルシウム等)〕、カルシウムアセチルアセトナートなど、

マグネシウムと無機酸との塩〔例、ハロゲン化マグネシウム(例、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、フッ化マグネシウム等)、硫酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、チオシアン酸マグネシウム等]、マグネシウムと有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸マグネシウム塩(例、炭酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、プロピオン酸マグネシウム、シュウ酸マグネシウム、酒石酸マグネシウム、乳酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム等)、芳香族マグネシウム塩(例、安息香酸マグネシウム、サリチル酸マグネシウム等)〕、マグネシウムアセチルアセトナートなど、

鉄と無機酸との塩〔例、ハロゲン化鉄(例、塩化鉄、臭化鉄、ヨウ化鉄、フッ化鉄等)、硫酸鉄、硝酸鉄、チオシアン酸鉄等]、鉄と有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸鉄塩(例、炭酸鉄、酢酸鉄、グリコール酸鉄、乳酸鉄、酒石酸鉄等)、芳香族鉄塩(例、安息香酸鉄、サリチル酸鉄、フェノールスルホン酸鉄等)〕、鉄アセチルアセトナートなどが挙げられる。

また、金属酸化物(例、酸化亜鉛、酸化鉄、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、酸化アルミニウム、酸化銅、酸化マンガン等)を用いてもよい。

多価金属化合物は、好ましくは酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウム等が用いられ、より好ましくは酢酸亜鉛または／および硫酸亜鉛が用いられる。

本発明の徐放性固形医薬組成物の表面に存在する多価金属は、用いた多価金属化合物そのものが存在しても良く、また多価金属イオンとして該固形医薬組成物(例えば、組成物中の非ペプチド性生理活性物質または生体内分解性ポリマー、その他の添加物など。特に、生体内分解性ポリマー末端に存在するカルボキシル

基などの官能基)と塩を形成してもよい。

ここで、「表面に存在」とは、膜状にコートされていてもよいし、網目状に存在していてもよいし、点在もしくは局在していてもよい。「存在」の態様としては、上記したごとく固形医薬組成物と塩を形成してもよいし、固着、付着もしくは

5 は固形医薬組成物構成成分とともに併存していてもよい。

本発明において、「表面」とは例えば固形医薬組成物の最外層面のみならず、最外層面から平均直径で約10%以下、好ましくは約5%以下の厚みを有する部位を言う。

多価金属を徐放性固形医薬組成物の表面に存在させる方法としては、物理的、

10 化学的、電気的、熱力学的な外力を用いることができる。すなわち、①該多価金属(化合物)を含有する溶液をスプレーする、②該多価金属(化合物)をメッキする、③該多価金属(化合物)微粒子を吸着させる、④該多価金属(化合物)微粒子を熱溶着する等の方法がある。

これらの方法のうち、徐放性固形医薬組成物の品質を劣化させることなく多価

15 金属を徐放性固形医薬組成物の表面に存在させるのに好ましいのは、該多価金属(化合物)を含有する溶液中で該徐放性固形医薬組成物の表面をコートする方法である。

該多価金属の溶解に用いる溶媒は、該徐放性固形医薬組成物を構成する生体内分解性ポリマーの貧溶媒であることが好ましい。好ましい溶媒としては、蒸留水、

20 アルコール(メタノールあるいはエタノール)、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられるが、より好ましくは蒸留水およびアルコールである。これらの溶媒は2種以上を混合して用いてもよい。該多価金属(化合物)の溶液中濃度は好ましくは約0.1~約80mM、さらに好ましくは約0.5~約60mM、最も好ましくは約1~約40mMである。

該徐放性固形医薬組成物の該多価金属(化合物)の溶液中への浸漬は、該徐放性固形医薬組成物が製造される途中でも良くまた成型された後でもよいが、好ましくは製造過程での処理である。特に、該徐放性固形医薬組成物を後述する水中乾燥法を用いてマイクロカプセルとして製造する場合、該多価金属(化合物)を

25 溶解した水相(外水相)中で非ペプチド性生理活性物質、生体内分解性ポリマー

および有機溶媒を乳化する工程を経ることで有効に該マイクロカプセル表面に多価金属を存在させることが可能となる。

上記方法にて作製された徐放性固形医薬組成物の表面に存在する多価金属の量は、該徐放性固形医薬組成物全重量に対し約0.05重量%以上、好ましくは約0.05重量%～約5重量%であり、さらに好ましくは約0.1重量%～約2重量%である。

上記方法にて作製された表面に多価金属が存在する徐放性固形医薬組成物を生体に投与したときの薬物初期放出率は、多価金属が存在しない徐放性固形医薬組成物のものに比べ約60%以下に抑制されていることが好ましく、さらに好ましくは約50%以下、最も好ましくは約40%以下である。

多価金属が「存在しない」とは、多価金属の量が該徐放性固形医薬組成物全重量に対し0.05重量%未満、好ましくは0.03重量%以下、より好ましくは0.01重量%以下である場合をいう。

「初期放出率」とは、該徐放性固形医薬組成物を生体に投与した後「徐放期間」に放出された全薬物量に対して、「投与後一定期間」に放出された薬物量の割合をいう。「投与後一定期間」とは該徐放性固形医薬組成物の徐放期間によるが、例えば「徐放期間」が24時間のときで4時間、「徐放期間」が7日間のときで0.5日間、「徐放期間」が30日間以上のときで1日間等である。

該徐放性固形医薬組成物の薬物初期放出率を求める方法としては、*in vivo*および*in vitro*における算出方法がある。*In vivo*における初期放出率算出法は、該徐放性固形医薬組成物を生体に投与後の血中薬物濃度を測定して得られた全徐放期間中の薬物濃度—時間曲線下面積（AUC）に対する、投与後一定期間のAUCの割合を求める方法がある。また、薬物投与後一定期間経過した該徐放性固形医薬組成物中に残存する薬物量と投与薬物量から算出して求める方法もある。*In vitro*における初期放出率算出法は、放出試験溶液中に所定時間内で放出された薬物量を、評価に用いた徐放性固形医薬組成物中に含有される薬物量で除して求めることもできる。放出試験溶液としては、種々の緩衝液（例えば、リン酸緩衝液、炭酸緩衝液、HEPES、クエン酸緩衝液等がある）を用いることが好ましい。また該放出試験溶液中には種々の界面活性剤（Tween 20、Tween 80、プルロニック類、SDS、等）を添加しても良い。所定時間としては放出試験期間に依存するが、例えば放出期

間が24時間のときには1時間以内、放出期間が1週間のときは0.2-0.5日程度、放出期間が1ヶ月のときは1日程度である。

F. 内在金属について

- 5 本発明の徐放性固形医薬組成物中には表面以外にも多価金属を配合してもよい。多価金属としては、生体に悪影響を及ぼさない化合物であれば特に限定されず、金属種としては例えば2価（例、亜鉛、カルシウム、マグネシウム、鉄、銅、アルミニウム、スズ、マンガン等）、3価（例、鉄、アルミニウム、マンガン等）、4価（例、スズ等）などの多価金属（好ましくは、亜鉛など）が用いられる。
- 10 表面以外に配合されてよい多価金属は、無機物あるいは有機物等との化合物、錯化合物または金属酸化物などの「多価金属化合物」として用いてもよい。また「多価金属化合物」は結合水あるいは結晶水を有していてもよい。
- 多価金属の好ましい具体例としては、例えば亜鉛、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。多価金属の特に好ましい具体例としては、亜鉛が挙げられる。
- 15 有機物としては、例えば脂肪族カルボン酸、芳香族酸などの有機酸、及びアセチルアセトン等が用いられる。脂肪族カルボン酸は、好ましくは炭素数1ないし9の脂肪族カルボン酸（例、脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、脂肪族トリカルボン酸など）等が用いられる。脂肪族カルボン酸は、飽和あるいは不飽和のいずれであってもよい。
- 20 脂肪族モノカルボン酸としては、例えば炭素数1ないし9の飽和脂肪族モノカルボン酸（例、炭酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸等）および炭素数2ないし9の不飽和脂肪族モノカルボン酸（例、アクリル酸、プロピオール酸、メタクリル酸、クロトン酸、イソクロトン酸等）などが用いられる。
- 25 脂肪族ジカルボン酸としては、例えば炭素数2ないし9の飽和脂肪族ジカルボン酸（例、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸等）および炭素数2ないし9の不飽和脂肪族ジカルボン酸（例、マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、メサコン酸等）などが用いられる。
- 脂肪族トリカルボン酸としては、例えば炭素数2ないし9の飽和脂肪族トリカ

ルボン酸（例、トリカルバリル酸、1,2,3-ブタントリカルボン酸等）などが用いられる。

前記の脂肪族カルボン酸は、水酸基を1ないし2個有していてもよく、このような例としては、例えばグリコール酸、乳酸、グリセリン酸、タルトロン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸等が挙げられる。

脂肪族カルボン酸は、好ましくは脂肪族モノカルボン酸である。さらに好ましくは炭素数2ないし9の脂肪族モノカルボン酸である。脂肪族カルボン酸の特に好ましい具体例としては酢酸が挙げられる。

芳香族酸としては、例えば安息香酸、サリチル酸、フェノールスルホン酸などが用いられる。

無機物としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、無機酸（例、硫酸、硝酸、チオシアン酸）、酸素などが挙げられる。

表面以外に配合されてよい多価金属化合物の具体例としては、

亜鉛と無機酸との塩〔例、ハロゲン化亜鉛（例、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、フッ化亜鉛等）、硫酸亜鉛、硝酸亜鉛、チオシアン酸亜鉛等〕、亜鉛と有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸亜鉛塩（例、炭酸亜鉛、酢酸亜鉛、グリコール酸亜鉛、乳酸亜鉛、酒石酸亜鉛等）、芳香族亜鉛塩（例、安息香酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、フェノールスルホン酸亜鉛等）〕、亜鉛アセチルアセトナートなど、

カルシウムと無機酸との塩〔例、ハロゲン化カルシウム（例、塩化カルシウム、臭化カルシウム、ヨウ化カルシウム、フッ化カルシウム等）、硫酸カルシウム、硝酸カルシウム、チオシアン酸カルシウム等〕、カルシウムと有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸カルシウム塩（例、炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム、シュウ酸カルシウム、酒石酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム等）、芳香族カルシウム塩（例、安息香酸カルシウム、サリチル酸カルシウム等）〕、カルシウムアセチルアセトナートなど、

マグネシウムと無機酸との塩〔例、ハロゲン化マグネシウム（例、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、フッ化マグネシウム等）、硫酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、チオシアン酸マグネシウム等〕、マグネシ

ウムと有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸マグネシウム塩（例、炭酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、プロピオン酸マグネシウム、シュウ酸マグネシウム、酒石酸マグネシウム、乳酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム等）、芳香族マグネシウム塩（例、安息香酸マグネシウム、サリチル酸マグネシウム等）〕、マグネシウムアセチルアセトナートなど、

鉄と無機酸との塩〔例、ハロゲン化鉄（例、塩化鉄、臭化鉄、ヨウ化鉄、フッ化鉄等）、硫酸鉄、硝酸鉄、チオシアン酸鉄等〕、鉄と有機酸との塩〔例、脂肪族カルボン酸鉄塩（例、炭酸鉄、酢酸鉄、グリコール酸鉄、乳酸鉄、酒石酸鉄等）、芳香族鉄塩（例、安息香酸鉄、サリチル酸鉄、フェノールスルホン酸鉄等）〕、鉄アセチルアセトナートなど、及び

金属酸化物（例、酸化亜鉛、酸化鉄、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、酸化アルミニウム、酸化銅、酸化マンガン等）等が挙げられる。

表面以外に配合されてよい多価金属（化合物）は、好ましくは酢酸亜鉛、酸化亜鉛、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウム、塩化鉄、鉄アセチルアセトナート、亜鉛アセチルアセトナート、カルシウムアセチルアセトナート、マグネシウムアセチルアセトナート等が用いられ、より好ましくは酢酸亜鉛または／および酸化亜鉛（すなわち、酢酸亜鉛および酸化亜鉛から選ばれる１種あるいは２種の組み合わせ）が用いられる。

本発明においては、徐放性固形医薬組成物に含有される多価金属の一部が、生体内分解性ポリマーとの金属塩（例えば、亜鉛塩あるいは異種の金属塩など）を形成していてもよい。この生体内分解性ポリマーの金属塩は、例えば特開平０９－２２１４２０号公報に記載の方法あるいはそれに準じた方法で製造することができる。また、徐放性固形医薬組成物に含有される多価金属の一部は、非ペプチド性生理活性物質と複合体を形成していてもよい。

表面以外に存在する多価金属（化合物）の非ペプチド性生理活性物質に対する混合比率は該多価金属（化合物）および非ペプチド性生理活性物質の種類に依存して最適添加量が異なるが、例えば該多価金属（化合物）が２価でありかつ該非ペプチド性生理活性物質がＡＩＩ拮抗化合物である場合、好ましくは多価金属（化合物）／非ペプチド性生理活性物質（モル比）比が約１／１０から約１０／１、

さらに好ましくは約 1/5 から約 5/1、最も好ましくは約 1/2 から約 2/1 である。

G. 実施の態様 (2)

- 5 本発明の「非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有してなる組成物において、該組成物重量の約0.05重量%以上の多価金属が該組成物の表面に存在する徐放性固形医薬組成物」の製造法およびその実施の態様について以下に詳述する。

10 本発明の徐放性固形医薬組成物は、例えば、非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液または懸濁液を、多価金属イオン濃度が約0.1～約80mMである水相と混合して得られるエマルションから有機溶媒を除去することなどにより製造することができる。

15 ここで、多価金属（化合物）非存在下における非ペプチド性生理活性物質の有機溶媒溶液に対する溶解度は、多価金属（化合物）の存在により増加し、また、多価金属（化合物）非存在下における非ペプチド性生理活性物質の生体内分解性ポリマー有機溶媒溶液に対する溶解度は、多価金属（化合物）の存在により増加する。

20 したがって、例えば本発明の徐放性固形医薬組成物の製造法としては、多価金属（化合物）を含有しない生体内分解性ポリマー有機溶媒中での溶解度を越える量の非ペプチド性生理活性物質、多価金属（化合物）および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液を用いてもよく、該有機溶媒溶液中に生体内分解性ポリマーを含まない場合においても、多価金属（化合物）非存在下における溶解度以上に非ペプチド性生理活性物質を有機溶媒溶液に溶解してもよい。

25 該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、アルコール類（例えば、エタノール、メタノール等）、アセトニトリルなどが用いられる。これらは適宜の割合で2種以上を混合して用いてもよい。なかでも、

ハロゲン化炭化水素としてはジクロロメタンが、アルコールとしてはエタノール、メタノールが好適である。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記の有機溶媒溶液には添加剤を加えてもよい。該添加剤としては、例えば、薬物の安定性を保つための可溶化剤として、酢酸、炭酸、シュウ酸、クエン酸、
5 リン酸、塩酸等、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩等を添加してもよい。また、さらに薬物の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコール等のポリオール化合物等を、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類（例、メチルパラベン、
10 プロピルパラベン等）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサール等を添加してもよい。

該非ペプチド性生理活性物質の有機溶媒溶液中の濃度は、該非ペプチド性生理活性物質の種類、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、該非ペプチド性生理活性物質がA I I拮抗化合物であり、例えばジクロロメタンとメタノールの混
15 液を有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約60重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。

生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約
20 60重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。

また、ジクロロメタンとの混合有機溶媒としてエタノールあるいはメタノールを用いた場合、混合有機溶媒中のジクロロメタンの比率は、一般的には約10～約98体積%、より好ましくは約20～約95体積%、特に好ましくは約30～約90体積%から選ばれる。

25 該非ペプチド性生理活性物質、多価金属（化合物）および生体内分解性ポリマーを有機溶媒に添加する順番は、何れを先にしてもよいし、同時に添加してもよいし、非ペプチド性生理活性物質および多価金属（化合物）の有機溶媒溶液と生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液を混合してもよい。

該非ペプチド性生理活性物質、多価金属（化合物）および生体内分解性ポリマ

一を有機溶媒に溶解するには静置してもよく、また適宜外的エネルギーを用いて混合してもよい。該エネルギーとしては、超音波、物理的振とう、攪拌等がある。溶解温度は用いる溶媒の沸点以下ならどのような温度でもかまわないが、好ましくは約0℃～約30℃である。溶解に要する時間は、該非ペプチド性生理活性物質、多価金属（化合物）および生体内分解性ポリマーの種類、配合比、溶解温度、振動の強弱等により異なるが、好ましくは室温にて約1秒から約7日以内、より好ましくは約5秒から約3日以内、最も好ましくは約30秒から約1日以内である。

有機溶媒を除去する方法としては、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法が用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして有機溶媒を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。

溶媒を除去するための処理時間は0.1～20時間、好ましくは0.5～10時間である。

非ペプチド性生理活性物質、多価金属（化合物）および生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液は、好ましくは無菌溶液、より好ましくはろ過滅菌で調製された溶液であり、注射剤として用いる場合非ペプチド性生理活性物質の無菌バルクを必要としない利点がある。

本発明の徐放性固形医薬組成物における非ペプチド性生理活性物質および多価金属（化合物）の配合量は、該生理活性物質の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって異なるが、該生理活性物質、多価金属（化合物）および生体内分解性ポリマーを出発原料とする場合、この三者の和に対して該生理活性物質は、通常約1～約50重量%、より好ましくは約15～約45重量%、特に好ましくは約20～約40重量%で、他方、多価金属（化合物）は、通常約0.5～約20重量%、より好ましくは約1～約15重量%、特に好ましくは約2～約10重量%である。

本発明の徐放性固形医薬組成物の形態は特に限定されないが、非経口投与製剤が好ましく、経皮投与剤、経粘膜剤、埋め込み剤、マイクロカプセル注射剤など

が考えられるが、徐放期間が長く、また、患者への負担が少ないマイクロカプセルを用いた注射投与製剤が好ましい。

本発明の徐放性医薬組成物の製造法に関し、製剤が例えばマイクロカプセル（以下マイクロスフィアと称することもある）である場合について以下に示す。

5 (I) 水中乾燥法

上記方法で得られた非ペプチド性生理活性物質、多価金属（化合物）および生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液あるいは懸濁液と、予め多価金属（化合物）を溶解した水溶液すなわち水相（以下、外水相と称する場合がある。）とを混合し、O（油相）／W（水相）あるいはS（固相）／O（油相）／W（水相）エマルシオンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。
10 ここで用いる多価金属（化合物）は前述したものの中から選ばれるが、例えば酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウムおよびそれらから選ばれる二種以上の混合物を多価金属イオン濃度が約0.1～約80mMとなるように溶解する。この際の水相体積は、一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍、より好ましくは約5倍～約5,000倍、特に好ましくは約10倍～約2,000倍から選ばれる。また水相にはアルコール（例えば、メタノールあるいはエタノール）、アセトン、アセトニトリル等の水混和性溶媒を混合してもよい。

上記の外水相中には乳化剤を加えてもよい。該乳化剤は、一般に安定なO／Wエマルシオンを形成できるものであればいずれでもよい。具体的には、例えば、
20 アニオン性界面活性剤（例、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（例、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔ツイーン(Tween)80、ツイーン(Tween)60、アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ〕など）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが用いられる。これらの中の1種類か、または2種類以上を組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度としては、好ましくは約0.01～約10重量%の範囲で、さらに好ましくは約0.05～約5重量%の範囲で用いられる。

上記の外水相中には浸透圧調節剤を加えてもよい。該浸透圧調節剤としては、

水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよく、例えば、多価アルコール類、一価アルコール類、単糖類、二糖類、オリゴ糖およびアミノ酸類またはそれらの誘導体などが挙げられる。

上記の多価アルコール類としては、例えば、グリセリン等の二価アルコール類、
5 アラビトール、キシリトール、アドニトール等の五価アルコール類、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール等の六価アルコール類などが用いられる。なかでも、六価アルコール類が好ましく、特にマンニトールが好適である。

上記の一価アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、このうちメタノールが好ましい。

10 上記の単糖類としては、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース等の五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンオース、ソルボース、ラムノース、フコース等の六炭糖類が用いられ、このうち六炭糖類が好ましい。

15 上記のオリゴ糖としては、例えば、マルトトリオース、ラフィノース糖等の三糖類、スタキオース等の四糖類などが用いられ、このうち三糖類が好ましい。

上記の単糖類、二糖類およびオリゴ糖の誘導体としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸などが用いられる。

20 上記のアミノ酸類としては、L-体のものであればいずれも用いることができ、例えば、グリシン、ロイシン、アルギニンなどが挙げられる。このうちL-アルギニンが好ましい。

これらの浸透圧調節剤は単独で使用しても、二種以上を混合して使用してもよい。

これらの浸透圧調節剤は、外水相の浸透圧が生理食塩水の浸透圧の約1/50～約5倍、好ましくは約1/25～約3倍となる濃度で用いられる。

25 有機溶媒を除去する方法としては、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法が用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして有機溶媒を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離または濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している生理活性物質、薬物保持物質、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。

- 5 製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該凝集防止剤としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）などの水溶性多糖、グリシンなどのアミノ酸、フィブリン、コラーゲンなどのタンパク質などが用いられる。なかでも、マンニトールが好適である。

- 10 また、凍結乾燥後、必要であれば、減圧下マイクロカプセル同士が融着しない条件内で加温してマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。好ましくは、毎分10～20℃の昇温速度の条件下で、示差走査熱量計で求めた生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度よりも若干高い温度で加温する。より好ましくは、生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度からこれより約30℃高い温度範囲内で加温する。とりわけ、生体内分解性ポリマーとして
- 15 乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合には好ましくはその中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より約10℃高い温度範囲、さらに好ましくは、中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より約5℃高い温度範囲で加温する。

- 加温時間はマイクロカプセルの量などによって異なるものの、一般的にはマイクロカプセル自体が所定の温度に達した後、約12時間～約168時間、好ましくは約24時間～約120時間、特に好ましくは約48時間～約96時間である。
- 20

加温方法は、マイクロカプセルの集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されない。

- 25 該加温乾燥方法としては、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽またはキルン中で加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。このなかで恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。

また、マイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去は、超臨界流体（CO₂など）または高圧ガス状態の二酸化炭素を用いる方法で行うこともできる。脱溶媒処理は上記したような高圧ガス状態の二酸化炭素などを用いる方法が好ましく

採用される。

(I I) 相分離法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、上記方法で得られた非ペプチド性生理活性物質、多価金属（化合物）および生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液あるいは懸濁液に、1種あるいは2種以上の多価金属を溶解したコアセルベーション剤を攪拌下徐々に加えてマイクロカプセルを析出、固化させる。該多価金属は先述したものの中から選ばれるが、例えばカプリル酸亜鉛、エナント酸亜鉛、カプリル酸亜鉛、カプリン酸亜鉛、安息香酸亜鉛およびサリチル酸亜鉛から選ばれる1種または2種以上の混合物が好ましく、約0.1～約80mMの濃度に溶解して用いる。該コアセルベーション剤は油相体積の約0.01～約1,000倍、好ましくは約0.05～約500倍、特に好ましくは約0.1～約200倍から選ばれる。

コアセルベーション剤としては、有機溶媒と混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物等で生理活性物質と生体内分解性ポリマーの両者を溶解しないものであれば特に限定はされない。具体的には、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナッツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが用いられる。これらは2種類以上混合して使用してもよい。

このようにして得られたマイクロカプセルを分取した後、ヘプタン等で繰り返し洗浄して生理活性物質および生体内分解性ポリマー以外のコアセルベーション剤等を除去し、減圧乾燥する。もしくは、前記(I)の水中乾燥法で記載した方法と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥、超臨界流体または高圧ガス状態の二酸化炭素などによる脱溶媒を行ってもよい。

ここで得られるマイクロカプセルまたは微粉末では、使用する生体内分解性ポリマーの分解速度、多価金属（化合物）の種類や量に対応して薬物放出が制御できる。

本発明の徐放性固形医薬組成物は、そのまま、またはこれを原料物質として種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、吸入剤、経口剤（例、カプセル剤（例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁

剤等の液剤等) などとして投与することができる。また、針なし注射器によっても投与することができる。

例えば、本発明の製造法によって得られる徐放性固形製剤を注射剤とするには、これを分散剤（例、ツイーン（Tween）80、HCO-60等の界面活性剤、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の多糖類など）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど）等と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とすることができる。

10 本発明の徐放性固形医薬組成物の粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合には、その分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として約0.1～300 μ m、好ましくは約0.5～150 μ mの範囲、さらに好ましくは約1～100 μ mの範囲である。

15 本発明の製造法によって得られる徐放性固形製剤を無菌製剤にするには、製造工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、およびこれらを組み合わせた方法あるいは防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

本発明の製造法によって得られる徐放性固形製剤は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全な医薬などとして用いることができる。

20 本発明の徐放性固形医薬組成物の投与量は、主薬である非ペプチド性生理活性物質の種類と含量、剤形、非ペプチド性生理活性物質の放出持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なるが、非ペプチド性生理活性物質の有効量であればよい。主薬である非ペプチド性生理活性物質の1回当たりの投与量としては、例えば、徐放性固形製剤が1か月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり
25 約0.01mg～約10mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.05mg～約5mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

1回当たりの徐放性固形製剤の投与量は、成人1人当たり好ましくは、約0.05mg～50mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.1mg～30mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

投与回数は、数週間に1回、1か月に1回、または数か月（例、3か月、4か月、6か月など）に1回等、非ペプチド性生理活性物質の種類と含量、剤形、非ペプチド性生理活性物質の放出持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。

- 5 また、本発明の徐放性固形製剤は、寝たきり、痴呆症、咽喉・食道疾患、消化器疾患、摂食・嚥下障害患者、手術時などの内服薬での治療が困難または不可能な患者にも有利に用いることができる。

10 非ペプチド性生理活性物質がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の場合、これらは安全性が高く、投与直後に血中濃度が上昇しても、血圧が下がり過ぎることはない。本発明の徐放性固形医薬組成物は以下の疾患の治療剤として使用することが可能であり、一定の血液中濃度を昼夜問わず、維持することが可能なため、経口剤で投与する場合に比較して投与量・回数の低減が可能であり、しかも血中薬物濃度の変動が少なく、服用の中断などによる病状の変化が起きないため、治療効果がより明確になることが期待される。

- 15 安全性に関しては、通常の使用状況では上記の理由により過降圧等の危険は内服等に比べ少ないが、交通事故などの大量の体液喪失を伴う事態の発生などで過降圧を生じた場合でも、アンギオテンシンIIのみならず救急医療現場で通常使用される薬剤（カテコールアミン製剤など）の静脈内投与により即座に昇圧が可能であり、さらには低血圧治療薬の経口投与によっても持続的な昇圧が可能なため、
20 緊急時の急性対応のみならず長期の対処も可能である。

25 非ペプチド性生理活性物質としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の対象となる疾患としては、アンギオテンシンII受容体を介して発現する血管の収縮および増殖や臓器障害により、アンギオテンシンIIの存在により、あるいはアンギオテンシンIIが存在すると誘発される因子により、発症または発症が促進する疾患などが挙げられる。

 このような疾患としては、例えば高血圧症、血圧日内変動異常、心疾患（心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、不整脈、頻脈、心筋梗塞など）、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症など）、脳浮腫、脳循環障害、脳血

- 管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害など）、腎疾患（腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害など）、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、血管肥厚、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患（緑内障、高眼圧症など）、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患（深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など）、代謝・栄養障害（肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、耐糖能異常、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症など）、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など）、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、多発性硬化症など）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症状、緊張症状、不快精神状態、精神疾患（うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、炎症性疾患（網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症；慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨膜炎等の関節炎；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など）、アレルギー疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなど）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（慢性を含む肝炎、肝硬変など）、門脈圧亢進症、消化器疾患（胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリ-

ブ、胆石症、痔疾患など）、血液・造血器疾患（赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、骨疾患（例、骨折、再骨折、骨粗鬆症、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など）、固形腫瘍、腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸など）癌など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患（アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞種、原発性アルドステロン症など）、クロイツフェルトーヤコブ病、泌尿器・男性性器疾患（膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症など）、婦人科疾患（更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症など）、環境・職業性因子による疾患（放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など）、呼吸器疾患（かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓など）、感染症（サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症など）、毒血症（敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群など）、耳鼻咽喉疾患（メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、皮膚疾患（ケロイド、血管腫、乾癬など）、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群などの全身疾患が挙げられる。

非ペプチド性生理活性物質がアンジオテンシンII拮抗作用を有する化合物の場合、長期的にアンジオテンシンIIの作用を抑制することにより、成人病や老化などに伴うさまざまな疾患の原因となる生体機能および生理作用の障害または異常を改善または亢進を抑制し、これらに起因する疾患または病態の一次および二次予防または進展を抑制できる。このような生体機能および生理作用の障害または異常としては、例えば、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常、循環障害（末梢、脳、微小循環など）、脳血液関門の障害、インスリン感受性の低下、食塩感受性、凝固・線溶系異常、血液・血球成分の性状異常（血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度の上昇など）、増殖因子やサイトカイン（PDGF, VEGF, FGF, インターローキン、TNF- α , MCP-1 など）の産生および作用亢進、炎症系細胞の産生および浸潤亢進、フリーラジカルの産生亢

進、脂肪沈着促進、内皮機能障害、内皮、細胞および臓器障害、浮腫、平滑筋などの細胞の形態変化（増殖型などへの形態変化）、血管作動性物質や血栓誘発物質（エンドセリン、トロンボキサン A_2 など）の産生および機能亢進、血管などの異常収縮、耐糖能異常、代謝異常（血清脂質異常、血糖異常など）、細胞などの異常増殖、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）などが挙げられ、なかでも、種々の疾患に伴う臓器障害（例、脳血管障害およびそれに伴う臓器障害、循環器疾患に伴う臓器障害、糖尿病に伴う臓器障害、インターベーション後の臓器障害など）の一次および二次予防・治療剤として、有利に用いることができる。

10 本発明の徐放性固形医薬組成物において、非ペプチド性生理活性物質がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特に、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタンなど）である場合、門脈圧亢進症予防・治療剤として有利に使用することが可能である。食道静脈瘤破裂は夜間に多発する（Hepatology 15 1994;19:595-601）ことが知られており、本剤では、一定の血液中濃度を昼夜問わず維持することが可能なため、経口剤で投与する場合に比較して、投与量・回数の低減が可能であるばかりでなく、血中薬物濃度の変動が少ないことから安定した門脈圧の低下が期待できる。以上の本剤の特長は食道や胃の静脈瘤破裂の予防薬としての有用性を示すものである。また、服用の中断などによる病状の変化が起きないため、治療効果がより明確になることも期待される。さらに、生理活性化合物としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特に、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタンなど）は、HGF（Hepatocyte Growth Factor：肝細胞増殖因子）産生促進に有効であることが期待され、肝再生および肝機能回復への寄与が期待できる。

20 また、非ペプチド性生理活性物質としてのアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物（特に、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタンなど）の血液中濃度を、昼夜問わず一定に維持することにより、脳梗塞等の脳血管障害の予防・治療効果がより明確になることも期待される。非ペプチド性生理活性物質がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の場合、患者の治療方法としては、アンギオテンシンII拮抗剤の経口投与剤を一定期間投与し、該患者の反応性を確認し

てから本発明の徐放性製剤を投与することも考えられる。経口投与されるアンギオテンシンII拮抗剤と徐放性製剤に含有されるアンギオテンシンII拮抗剤は同じものであっても別なものであってもよい。また、アンギオテンシンII拮抗剤以外の降圧剤（カルシウム拮抗剤、利尿剤、ベータ遮断薬など）を予め経口投与して
5 おいて、患者の反応性を確認してから本発明の徐放性製剤を投与してもよい。また、本発明の徐放性固形医薬組成物と通常アンギオテンシンII拮抗剤と併用される利尿降圧剤（経口剤）を併用してもよい。

また、その他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬、HMG-C o A還元酵素（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase）阻害薬、インシュ
10 リン感受性改善薬、骨疾患治療薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、他の高血圧治療薬、慢性心不全治療薬、糖尿病治療薬、肝臓疾患治療薬、胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬、胆道疾患治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、婦人科疾患治療薬、泌尿器・男性性器疾患治療薬または感染症治療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの
15 化合物は経口製剤として投与されてもよく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えばフィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル等〕、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシピモックスおよびプロブコール〕、胆汁酸結合樹脂〔例、コレステラミン、コレステポール等〕、コレステロール吸
20 収を抑制する化合物〔例、シトステロールやネオマイシン等〕、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬〔例、NB-598および類縁化合物等〕が挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイクラーゼ、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。

25 また、以下の各種治療薬との組み合わせも可能である。

高血圧治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、フメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース）など）及びCa拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 α または β 受容体遮断薬など〕など；

慢性心不全治療薬：強心薬〔例、強心配糖体（ジゴキシンなど）、 β 受容体刺激薬（デノパミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤）およびPDE阻害薬など〕、利尿薬〔例、フロセミド（ラジックス）、スピロノラクトン（アルダクトン）など〕、ACE阻害薬、〔例、マレイン酸エナラプリル（レニベース）など〕、Ca拮抗薬〔例、アムロジピンなど〕および β 受容体遮断薬など；

抗不整脈薬：ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および β 遮断薬、Ca拮抗薬など；

骨疾患治療薬：カルシウム製剤（例、炭酸カルシウム等）、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD₃製剤（例、アルファカルシドール（アルファロールなど）、カルシトリオール（ロカルトロール）等）、性ホルモン類（例、エストロゲン、エストランジオール等）、ホルモン製剤〔例、結合型エストロゲン（プレマリン）など〕、イブリフラボン製剤（オステンなど）、ビタミンK₂、ビタミンK₂製剤〔例、メナテトレノン（グラケー）など〕、ビスホスホン酸系製剤（エチドロネートなど）、プロスタグランジンE₂、フッ素化合物（例、フッ化ナトリウム等）、骨形成タンパク（BMP）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- β ）、インスリン様成長因子-1及び2（IGF-1, -2）、副甲状腺ホルモン（PTH）、ヨーロッパ出願公開EP-A1-376197号公報、EP-A1-460488号公報およびEP-A1-719782号公報記載の化合物（例、
(2R, 4S)-(-)-N-[4-(diethoxyphosphorylmethyl)phenyl]-1, 2, 4, 5-tetrahydro-4-methyl-7, 8-methylenedioxy-5-oxo-3-benzothiepin-2-carboxamide等）など；

糖尿病治療薬：アクトス、ロジグリダソン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン類など；

肝臓疾患治療薬：グリチルリチン製剤〔例、強力ミノファージェン等〕、肝水解物、SH化合物〔例、グルタチオン等〕、特殊アミノ酸製剤〔例、アミノレバン等〕、リン脂質〔例、ポリエノスファチジルコリン等〕、ビタミン類〔例、ビタミンB1, B2, B6, B12, C等〕、副腎皮質ホルモン〔例、デキサメタゾン、ベタメタゾン等〕、

インターフェロン〔例、インターフェロン α 、 β 等〕、肝生脳症治療薬〔例、ラクツロース等〕、食道、胃静脈瘤破裂時に用いられる止血剤〔例、バンプレッシン、ソマトスタチン等〕など；

5 胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬：制酸剤〔例、ヒスタミンH₂拮抗薬（シメチジン等）、プロトンポンプ阻害薬（ランソプラゾール等）など〕；

胆道疾患治療薬：催胆薬〔例、デヒドロコール酸等〕、排胆剤〔例、硫酸マグネシウム等〕など；

10 甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシナトリウム（チラージンS）、リオチロニジンナトリウム（サイロニン、チロミン）など；

ネフローゼ症候群治療薬：通常、第一選択として採用されるステロイド療法には、プレドニゾン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾンナトリウム（プレドニン）、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）等が用いられる。又抗凝固療法にはジピリダモール（ベルサンチン）、塩酸ジラゼプ（コメリアン）、チクロピジン、クロビドグレル、F X a 阻害剤等の抗血小板薬ならびに抗凝固薬が用いられる；

15

HMG-C o A還元酵素阻害薬：セリバスタチン、アトロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、
(+)-3R, 5S-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンシルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシー-6(E)-ヘプテン酸など；

20

慢性腎不全治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬（例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース））及びCa拮抗薬（マニジピン）、 α 受容体遮断薬などと組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。

25

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）〕、血液凝固因子X a 阻害薬ならびに凝固線溶系のバランス是正機能を有する薬剤〕、血栓溶解薬〔例、t P A、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アン

ツーラン)、ジピリダモール(ペルサンチン)、チクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬(レオプロ)など

冠血管拡張薬:ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など

5 心筋保護薬:心臓ATP-K用 開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など

抗炎症薬:アスピリン、アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤[例、インドメタシンなど]、ステロイド剤[例、デキサメタゾンなど]など

10 抗アレルギー薬:抗ヒスタミン薬[例、マレイン酸クロルフェニラミンなど]、刺激療法剤[例、ブシラミンなど]、その他塩酸アゼラスチン、セラトロダスト、トラニラスト、オキサトミド、強力ネオミノファーゲンシー、トラネキサム酸、フマル酸ケトチフェンなど

抗腫瘍薬:アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質製剤、抗腫瘍性植物成分製剤およびその他の抗腫瘍薬など

15 中枢神経系作用薬:抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、抗パーキンソン薬およびその他の精神神経用薬など

婦人科疾患治療薬:[例、更年期障害治療薬(結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン・吉草酸エストラジオールなど)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフェンなど)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬(酢酸リュープロレリン、ダナゾールなど)]など

20 泌尿器・男性性器疾患治療薬:[例、前立腺肥大症治療薬(塩酸タムスロシン、塩酸プラゾシン、酢酸クロルマジノンなど)、前立腺がん(酢酸リュープロレリン、酢酸ゴセレリン、酢酸クロルマジノンなど)]など

25 感染症治療薬:[例、抗生物質製剤(塩酸セファチアム、塩酸セフォゾプラン、アンピシリンなど)、化学療法剤(サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤など)、生物学的製剤(ワクチン類、免疫グロブリンなどの血液製剤類)など]など

その他に抗肥満薬(マジンドールなど)、抗リユーマチ薬など

さらには、生体由来の各種因子またはその遺伝子導入による治療(例、HGF、VEGF等の血管新生促進因子またはそれらの遺伝子導入による虚血性疾患治療等)あるいはデコイ核酸による治療など

これらの薬剤と本発明の徐放性固形医薬組成物とを組み合わせる用いる場合、各薬物を一つの徐放性製剤に配合してもよいが、上記の薬剤を薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、本発明の徐放性固形医薬組成物と別々にあるいは同時に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。

以下に参考例、実施例、比較例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

〔実施例〕

参考例 1

金属化合物添加による難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の溶解度上昇

2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸(以下、化合物Aと略記する) 0.1 g を溶解可能な溶媒(ジクロロメタン/メタノール = 7/3)量を表1に示す。

〔表1〕

添加金属化合物	金属化合物の分子量	添加量	溶媒量
—	—	—	3mL
酢酸亜鉛 2 水和物	219.51	49.8mg	0.5mL
酢酸マグネシウム 4 水和物	214.46	48.7mg	0.5mL

20 実施例 1

化合物A 2 g と酢酸亜鉛 2 水和物(和光純薬工業製) 0.996 g とをポリ乳酸(重量平均分子量 14,500、和光純薬工業製) 3.67 g をジクロロメタン 7.5 ml とメタノール 3.5 ml とに溶解した溶液に添加し、2 時間室温で振とう攪拌して均一な溶液を得た。この溶液を予め 15℃ に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000 rpm で O/W エマルジョンとした。この O/W エマルジョンを室温で 3 時間攪拌してジ

クロロメタンとメタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は101.6%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は26.6%であった。

実施例 2

化合物A 2 g と酢酸亜鉛 2 水和物（和光純薬工業製） 0.757 g と酸化亜鉛（TYPE V和光純薬工業製） 0.277g をポリ乳酸（重量平均分子量 14,500、和光純薬工業製） 3.64 g をジクロロメタン 7.5 ml とメタノール 3.5 ml とに溶解した溶液に添加して得た均一な溶液に変更した以外、実施例 1 と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は101.9%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は25.9%であった。

実施例 3

化合物A 2 g と酢酸亜鉛（和光純薬工業製） 0.996 g とを乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 75/25（モル%）、重量平均分子量 10,600、和光純薬工業製） 3 g をジクロロメタン 7 ml とメタノール 3 ml とに溶解した溶液に添加し均一な溶液を得た。これを平板上に半径約5 cmの円形に流延し、室温で16時間減圧乾燥して乾燥物を得た。この乾燥物を孔径150 mmの篩上で粗粉碎、篩過して得た乾燥物のうちの3.6 gとマニトール0.4 gとを混合した後、ジェットミル装置（A-OJET、セイシン企業製）を用い、空気圧2 kg/cm²で気体粉碎して平均粒子径21mmの微粒子を得た。微粒子中の化合物A含量は29.1%であった。

実験例 1

実施例 1, 2 で得られたマイクロカプセル 25 mg を 0.15 ml の分散媒（5 mg のカルボキシメチルセルロースナトリウム、1 mg のポリソルベート 80、50 mg のマニトールを蒸留水 1 ml に溶解した液）に分散して7週齢雄性 SDラットの首

背部皮下に 20G 注射針で投与した。投与後経時的にラット腹部大動脈より脱血して屠殺後、投与部位に残存するマイクロカプセルを取り出し、この中の化合物を定量して算出した化合物の残存率を表 2 に示す。

〔表 2〕

5 マイクロカプセル皮下投与後の化合物の平均残存率 (n=2 - 3)

	1 日後	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後
実施例 1	90.0%	70.3%	52.7%	40.4%	22.2%
実施例 2	96.6%	83.0%	56.3%	24.1%	10.8%

比較例 1

2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸(以下、化合物Aと略記する) 2.0 g および乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 8,700、和光純薬工業製) 3.97 g をジクロロメタン 12.75 ml、メタノール 2.25 ml および酢酸 0.136 mL の混液に添加し、室温で一晩振とう
 10 攪拌して懸濁液を得た。この懸濁液を予め 18℃ に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、
 15 7,000 rpm で S/O/W エマルジョンとした。この S/O/W エマルジョンを室温で 3 時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、ポリマーを固化させた後、遠心分離機を用いて 3,000 rpm で捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率
 20 は 100% であった。

比較例 2

化合物A 2.0 g、酸化亜鉛(白水化学工業製) 0.37 g および乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 8,700、和光純薬工業製) 3.6 g をジクロロメタン 12.75 ml、メタノール 2.25 ml および酢酸 0.136 mL の混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して均一な溶液を得た。この溶
 25 液を予め 18℃ に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800

ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、ポリマーを固化させた後、遠心分離機を用いて
3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離
5 薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルはマンニトール0.8gを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は90.5%で、マイクロカプセル/マンニトール粉末中の化合物A含量は26.4%であった。

10 比較例 3

化合物A 1.5 g、酸化亜鉛（白水化学工業製） 0.278 g および乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 75/25（モル%）、重量平均分子量 10,500、和光純薬工業製） 2.7gをジクロロメタン 11.25 ml、メタノール1.69 mlおよび酢酸0.102mLの混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して均一な溶液を得た。この溶
15 液を予め 18℃ に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、ポリマーを固化させた後、遠心分離機を用いて
3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離
20 薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルはマンニトール0.8gを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は93.1%で、マイクロカプセル/マンニトール粉末中の化合物A含量は26.8%であった。

25 実施例 4

化合物A 2.0 g および乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 75/25（モル%）、重量平均分子量 8,700、和光純薬工業製） 3.97gをジクロロメタン 12.75 ml、メタノール 2.25 mlおよび酢酸0.136mLの混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して懸濁液を得た。この懸濁液を予め 18℃ に調節しておいた30mM

- 酢酸亜鉛添加0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000 rpmでS/O/Wエマルジョンとした。このS/O/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、ポリマーを固化させた後、遠心分離機を用いて3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は94.9%であった。

実施例 5

- 化合物A 2.0 g、酸化亜鉛（白水化学工業製） 0.37 g および乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 75/25（モル%）、重量平均分子量 8,700、和光純薬工業製） 3.6gをジクロロメタン 12.75 ml、メタノール 2.25 mlおよび酢酸0.136mLの混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して均一な溶液を得た。この溶液を予め 18℃ に調節しておいた 10mM酢酸亜鉛添加0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルはマンニトール0.8gを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は90.7%で、マイクロカプセル/マンニトール粉末中の化合物A含量は26.4%であった。

実施例 6

- 化合物A 2.0 g、酸化亜鉛（白水化学工業製） 0.37 g および乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 75/25（モル%）、重量平均分子量 8,700、和光純薬工業製） 3.6gをジクロロメタン 12.75 ml、メタノール 2.25 mlおよび酢酸0.136mLの混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して均一な溶液を得た。この溶液を予め 18℃ に調節しておいた 30mM酢酸亜鉛添加0.1 重量% ポリビニルアルコ

- ール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルはマンニトール0.8gを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は92.2%で、マイクロカプセル/マンニトール粉末中の化合物A含量は26.6%であった。

10 実施例 7

- 化合物A 1.5 g、酸化亜鉛（白水化学工業製） 0.278 g および乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 75/25（モル%）、重量平均分子量 10,500、和光純薬工業製） 2.7gをジクロロメタン 11.25 ml、メタノール1.69 mlおよび酢酸0.102mLの混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して均一な溶液を得た。この溶液を予め 18℃ に調節しておいた 30mM酢酸亜鉛添加0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルはマンニトール0.8gを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は88.0%で、マイクロカプセル/マンニトール粉末中の化合物A含量は25.4%であった。

25 実施例 8

化合物A 2 g、酸化亜鉛（白水化学工業製） 0.37 g および乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸 75/25（モル%）、重量平均分子量 8,700、和光純薬工業製） 3.6gをジクロロメタン 12.75 ml、メタノール2.25 mlおよび酢酸0.136mLの混液に添加し、室温で一晩振とう攪拌して均一な溶液を得た。この

5 溶液を予め 18℃ に調節しておいた 10mM酢酸亜鉛添加0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000 rpm でO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタン、メタノールおよび酢酸を揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて3,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルはマンニトール0.8gを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は89.1%で、マイクロカプセル/マンニトール粉末中の化合物A含量は26.2%であった。

10

実験例 2

比較例 1、2、3 および実施例 4、5、6、7 で得られたマイクロカプセル中亜鉛含量を以下の方法にて測定した。すなわち、各マイクロカプセルを加熱灰化した後塩酸水溶液に溶解して得られた液中亜鉛濃度を原子吸光分光光度計
15 (Z-8000偏光ゼーマン原子吸光光度計、日立製作所) で測定し、秤量マイクロカプセル重量で補正しマイクロカプセル中亜鉛含量を算出した。マイクロカプセル中亜鉛含量を表 3 に示す。

〔表 3〕

	亜鉛含量 (%)
比較例 1	0. 0
実施例 4	1. 4
比較例 2	4. 4
実施例 5	4. 7
実施例 6	4. 8
比較例 3	4. 6
実施例 7	4. 7

20 外水相に酢酸亜鉛を添加して製造したマイクロカプセル中亜鉛含量は、酢酸亜鉛無添加で製造したものに比べ少なくとも 0. 1 %以上の亜鉛含量増加が認められた。

実験例 3

比較例 1 および実施例 4 で得られたマイクロカプセル 約 5 mg を 10 mL の放出試験液 (1/150M リン酸緩衝液) に添加し室温にて 1 分間攪拌混合した後、3000 rpm、10 分間で遠心して得られた上清中の化合物 A 濃度を液体クロマトグラフィーにて測定した。上清中の化合物 A 濃度から算出される放出試験液中に放出された化合物 A 量を、別途測定したマイクロカプセル中化合物 A 量で除して各々のマイクロカプセルからの *in vitro* 初期放出率を求めた。得られた *in vitro* 初期放出率を表 4 に示す。

10 [表 4]

マイクロカプセルからの *in vitro* 初期放出率

	初期放出率 (%)
比較例 1	15.8
実施例 4	4.3

外水相に酢酸亜鉛を添加して作製したマイクロカプセルからの薬物初期放出は、無添加で作製したものに比べ約 30% 以下に低下しており、本発明の組成物がもつ特徴が示された。

15

実験例 4

比較例 2 および実施例 5 で得られたマイクロカプセル 25 mg を 0.2 ml の分散媒 (5 mg のカルボキシメチルセルロースナトリウム、1 mg のポリソルベート 80、50 mg のマンニトールを蒸留水 1 ml に溶解した液) に分散して 7 週齢雄性 SD ラットの首背部皮下に 22G 注射針で投与した。投与後経時的にラット尾静脈より採血し得られた血漿中薬物濃度を測定した。マイクロカプセル投与 24 時間までの薬物一時間曲線下面積を表 5 に示す。

20

[表 5]

マイクロカプセル皮下投与後の血中濃度一時間曲線下面積 (n=4)

	AUC0-24h (ng hr/mL)
比較例 2	19944
実施例 5	3432

外水相に酢酸亜鉛を添加して作製したマイクロカプセルからの薬物初期放出は、無添加で作製したものに比べ約20%以下に低下しており、本発明の組成物がもつ特徴が示された。

5 実験例 5

比較例 3 および実施例 7 で得られたマイクロカプセル 25 mg を 0.2 ml の分散媒 (5 mg のカルボキシメチルセルロースナトリウム、1 mg のポリソルベート 80、50 mg のマンニトールを蒸留水 1 ml に溶解した液) に分散して 7 週齢雄性 SD ラットの首背部皮下に 22G 注射針で投与した。投与後経時的にラット尾静脈より採血し得られた血漿中薬物濃度を測定した。マイクロカプセル投与 24 時間までの薬物—時間曲線下面積を表 6 に示す。

〔表 6〕

マイクロカプセル皮下投与後の血中濃度—時間曲線下面積 (n=4)

	AUC0-24h (ng hr/mL)
比較例 3	6 7 7 2
実施例 7	2 5 1 2

外水相に酢酸亜鉛を添加して作製したマイクロカプセルからの薬物初期放出は、無添加で作製したものに比べ約 40% 以下に低下しており、本発明の組成物がもつ特徴が示された。

産業上の利用可能性

(1) 本発明の特徴である多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液を用いる方法は、フィルターろ過により製造工程中で容易に無菌化できるため注射用製剤の製造に適しており、かつ得られる徐放剤中の該難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の分布が均一であるため、安定した徐放効果が得られる。

難水溶性非ペプチド性生理活性化合物がアンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物の場合、一定の血液中濃度を維持するために経口剤で投与する場合に比較して血中薬物濃度の変動が少なく、安定した薬理作用の継続が期待できる。従

って、自覚症状が少ない患者群での服用時刻の変動や服用の中断などの意図的な服用忌避などによる病状の悪化を生じにくく、高血圧症、血圧日内変動異常、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞など）、脳血管障害（無症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症など）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、心筋症、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、脳血管障害後遺症などのみならず、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、腎炎、糸球体腎炎、放射線照射による腎症、動脈硬化症、血管肥厚、インターベンション後の血管肥厚または閉塞、バイパス手術後の血管再閉塞、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、高アルドステロン症、糸球体硬化症、腎不全、緑内障、高眼圧症、高脂血症、狭心症、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症、血栓症、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、健忘症、老人性痴呆、知覚機能障害、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、メヌエル症候群、めまいに伴うまたは強皮症、または不安症状、緊張症状、不快精神状態、消化不良、自律神経機能障害、重症筋無力症または癌および癌関連疾患等の治療効果がより明確になることが期待される。

（２）本発明の非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有してなる組成物において、該組成物重量の約0.05重量%以上の多価金属が該組成物の表面に存在する徐放性固形医薬組成物は、該多価金属が表面に存在しないときに比べ初期放出を60%以下に抑制することが可能である。用いる非ペプチド性生理活性物質によっては初期に過大な量が放出されると、血糖低下あるいは血圧低下等生体にとって不都合な効果が現れるものがあり、その放出が抑制される効果は大きい。

特に、非ペプチド性生理活性物質がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物の場合、初期の過大な薬物放出のため血圧が過剰に低下してしまう恐れがありその抑制をもたらす意味で初期放出抑制効果は大きな意味を持つ。本発明の医薬組成物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物を含有する場合、一定の血液中濃度を維持できるために経口剤で投与する場合に比較して血中薬物濃度の変動が少なく、安定した薬理作用の継続が期待できる。従って、自覚症状が少ない患者群での服用時刻の変動や服用の中断などの意図的な服用忌避などによる病状

- の悪化を生じにくく、高血圧症、血圧日内変動異常、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞など）、脳血管障害（無症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症など）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、心筋症、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、脳血管障害後遺症などのみならず、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、腎炎、糸球体腎炎、放射線照射による腎症、動脈硬化症、血管肥厚、インターベンション後の血管肥厚または閉塞、バイパス手術後の血管再閉塞、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、高アルドステロン症、糸球体硬化症、腎不全、緑内障、高眼圧症、高脂血症、狭心症、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症、血栓症、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、健忘症、老人性痴呆、知覚機能障害、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、メヌエル症候群、めまいに伴うまたは強皮症、または不安症状、緊張症状、不快精神状態、消化不良、自律神経機能障害、重症筋無力症または癌および癌関連疾患等の治療効果がより明確になることが期待される。

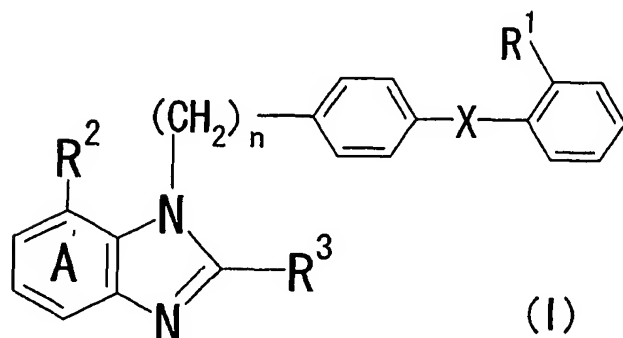
請 求 の 範 囲

1. 多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および
5 生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液から溶媒を除去することを特徴とする徐放性製剤の製造法。
2. 難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の分子量が約 2 0 0 0 以下である請求項 1 記載の製造法。
10
3. 難水溶性非ペプチド性生理活性化合物が多価金属化合物と錯塩を形成し得る官能基を有する請求項 1 記載の製造法。
4. 官能基が共有電子対を供与し得る基である請求項 3 記載の製造法。
15
5. 官能基が酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる 1 個または 2 個以上のヘテロ原子を有する基である請求項 3 記載の製造法。
6. 官能基が(1)カルボキシ基、(2)イミダゾリル基、(3)メルカプト基、(4)
20 アミノ基、(5)テトラゾリル基、(6)トリフルオロメタンスルホンアミド基、(7)リン酸基、(8)スルホン酸基および(9)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる 1 個または 2 個以上のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5～7 員の単環状複素環残基から選ばれる基である請求項 3 記載の製造法。
7. 難水溶性非ペプチド性生理活性化合物が約 2. 5～約 6 の pK_a を有する官能基を有する請求項 1 記載の製造法。
25
8. 難水溶性非ペプチド性生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩である請求項 1 記載の製造法。

9. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である請求項8記載の製造法。

5 10. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である請求項8記載の製造法。

11. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式(I)



10 (式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xは結合手または直鎖部分の原子数が2以下のスペーサーを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R³は置換基を有していてもよい炭化水素残基を示し、該炭化水素残基はヘテロ原子を介して結合していてもよい) で表
15 される化合物である請求項8記載の製造法。

12. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩がロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、
20 オルメサルタン、オルメサルタンメドキシミルまたはタソサルタンである請求項8記載の製造法。

13. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシー-1-[[2'

ー（１Ｈ－テトラゾールー５－イル）ビフェニルー４－イル］メチル］ベンズイミダゾールー７－カルボン酸である請求項８記載の製造法。

５ １４． アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が１－（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル ２－エトキシ－１－[[２’－（１Ｈ－テトラゾールー５－イル）ビフェニルー４－イル］メチル］ベンズイミダゾールー７－カルボキシラートである請求項８記載の製造法。

１０ １５． アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が２－エトキシ－１－[[２’－（２，５－ジヒドロ５－オキソ－１，２，４－オキサジアゾールー３－イル）ビフェニルー４－イル］メチル］ベンズイミダゾールー７－カルボン酸である請求項８記載の製造法。

１５ １６． 生体内分解性ポリマーが α －ヒドロキシカルボン酸重合体である請求項１記載の製造法。

１７． α －ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸－グリコール酸重合体である請求項１６記載の製造法。

２０ １８． 乳酸－グリコール酸重合体の乳酸とグリコール酸の組成モル比が１００／０～４０／６０である請求項１７記載の製造法。

２５ １９． 重合体の重量平均分子量が３，０００～５０，０００である請求項１６記載の製造法。

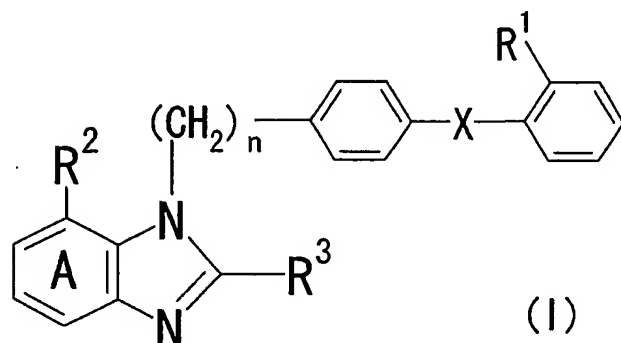
２０． 徐放性製剤が注射用である請求項１記載の製造法。

２１． 多価金属が亜鉛である請求項１記載の製造法。

22. 多価金属化合物が酢酸亜鉛および酸化亜鉛の1種あるいは2種からなる請求項21記載の製造法。
23. 有機溶媒溶液中における多価金属化合物の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物に対するモル比が1/10～10/1である請求項1記載の製造法。
24. 有機溶媒溶液中における難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の濃度が約0.5～約70重量%である請求項1記載の製造法。
25. 有機溶媒溶液中における生体内分解性ポリマーの濃度が約0.5～約70重量%である請求項1記載の製造法。
26. 請求項1記載の製造法で得られる徐放性製剤。
27. 難水溶性非ペプチド性生理活性化合物がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩である請求項26記載の徐放性製剤。
28. 請求項26記載の徐放性製剤を含有してなる医薬。
29. 循環器系疾患の予防・治療剤である請求項28記載の医薬。
30. 高血圧症、血圧日内変動異常または臓器障害の予防・治療剤である請求項28記載の医薬。
31. 多価金属化合物非存在下における生体内分解性ポリマー有機溶媒溶液中での溶解度を越える量の難水溶性非ペプチド性生理活性化合物、多価金属化合物および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液。

32. 生体内分解性ポリマー有機溶媒溶液中での難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の溶解度を増加させるための多価金属化合物の使用。
33. 生体内分解性ポリマー、有機溶媒および難水溶性非ペプチド性生理活性化合物を含有する有機溶媒溶液中での難水溶性非ペプチド性生理活性化合物の溶解度を多価金属化合物を用いて増加させる方法。
34. 非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有してなる組成物において、該組成物重量の約0.05重量%以上の多価金属が該組成物の表面に存在する徐放性固形医薬組成物。
35. 非ペプチド性生理活性物質の初期放出を、多価金属が表面に存在しないときに比べ約60%以下に抑制した請求項34記載の徐放性固形医薬組成物。
36. 非ペプチド性生理活性物質の分子量が約2000以下である請求項34記載の徐放性固形医薬組成物。
37. 非ペプチド性生理活性物質が難水溶性化合物である請求項34記載の徐放性固形医薬組成物。
38. 非ペプチド性生理活性物質がアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩である請求項34記載の徐放性固形医薬組成物。
39. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である請求項38記載の徐放性固形医薬組成物。
40. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である請求項38記載の徐放性固形医薬組成物。

4 1. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式 (I)



(式中、R¹は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xは結合手または直鎖部分の原子数が2以下のスペーサーを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R²は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R³は置換基を有していてもよい炭化水素残基を示し、該炭化水素残基はヘテロ原子を介して結合していてもよい) で表される化合物である請求項38記載の徐放性固形医薬組成物。

4 2. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩がロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミルまたはタソサルタンである請求項38記載の徐放性固形医薬組成物。

4 3. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項38記載の徐放性固形医薬組成物。

4 4. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-

カルボキシレートである請求項 3 8 記載の徐放性固形医薬組成物。

4 5. アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が 2-エトキシ-1-[[2'-
-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)
5 ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求
項 3 8 記載の徐放性固形医薬組成物。

4 6. 生体内分解性ポリマーが α -ヒドロキシカルボン酸重合体である請求項
3 4 記載の徐放性固形医薬組成物。

10

4 7. α -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である請求
項 4 6 記載の徐放性固形医薬組成物。

4 8. 乳酸-グリコール酸重合体の乳酸とグリコール酸の組成モル比が 1 0 0
15 / 0 ~ 4 0 / 6 0 である請求項 4 7 記載の徐放性固形医薬組成物。

4 9. 重合体の重量平均分子量が約 3, 0 0 0 ~ 約 5 0, 0 0 0 である請求項
4 6 記載の徐放性固形医薬組成物。

20 5 0. 多価金属が 2 価金属である請求項 3 4 記載の徐放性固形医薬組成物。

5 1. 2 価金属が亜鉛である請求項 5 0 記載の徐放性固形医薬組成物。

5 2. 注射用である請求項 3 4 記載の徐放性固形医薬組成物。

25

5 3. マイクロカプセルである請求項 3 4 記載の徐放性固形医薬組成物。

5 4. 非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有する有機
溶媒溶液または懸濁液と、多価金属イオン濃度が約 0. 1 ~ 約 80mM である水相とを混

- 合して得られるエマルジョンから有機溶媒を除去することを特徴とする請求項 3 4 記載の徐放性固形医薬組成物の製造法。
- 5 5. 多価金属を含有しない生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中での溶解度を越える量の非ペプチド性生理活性物質、多価金属および生体内分解性ポリマーを含有する有機溶媒溶液と、多価金属イオン濃度が約0.1～約80mMである水相とを混合して得られるエマルジョンから有機溶媒を除去することを特徴とする請求項 3 4 記載の徐放性固形医薬組成物の製造法。
- 10 5 6. 多価金属イオンが亜鉛である請求項 5 4 または 5 5 記載の製造法。
- 5 7. 多価金属が酢酸亜鉛および酸化亜鉛から選ばれる 1 種または 2 種の多価金属化合物として用いられる請求項 5 5 記載の製造法。
- 15 5 8. 請求項 5 4 または 5 5 記載の製造法により得られる徐放性固形医薬組成物。
- 5 9. 循環器系疾患の予防・治療剤である請求項 3 8 記載の徐放性固形医薬組成物。
- 20 6 0. 高血圧症、血圧日内変動異常または臓器障害の予防・治療剤である請求項 3 8 記載の徐放性固形医薬組成物。
- 25 6 1. 非ペプチド性生理活性物質および生体内分解性ポリマーを含有してなる固形医薬組成物において、該組成物重量の約 0.05%以上の多価金属を該組成物の表面に存在せしめることを特徴とする非ペプチド性生理活性物質の初期放出の抑制方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02404

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/4178, 31/41, 31/4184, 31/519, 9/00, 9/08, 9/50,
47/02, 47/34, A61P43/00, 9/00, 9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/4178, 31/41, 31/4184, 31/519, 9/00, 9/08, 9/50,
47/02, 47/34, A61P43/00, 9/00, 9/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPULS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/44590 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 10 September, 1999 (10.09.99), Full text; particularly, working examples 4 to 14 & EP 1058541 A1 & JP 11-315034 A & CA 2318446 A & AU 9927451 A1 & ZA 9901706 A & BR 9908474 A & LV 12585 B & LT 4800 B & NO 2000004350 A	1-61
P, X	WO 01/60410 A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 23 August, 2001 (23.08.01), & JP 2001-316296 A	1-61

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 May, 2002 (20.05.02)


Date of mailing of the international search report
04 June, 2002 (04.06.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl ¹ A61K45/00, 31/4178, 31/41, 31/4184, 31/519, 9/00, 9/08, 9/50, 47/02, 47/34, A61P43/00, 9/00, 9/12		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl ¹ A61K45/00, 31/4178, 31/41, 31/4184, 31/519, 9/00, 9/08, 9/50, 47/02, 47/34, A61P43/00, 9/00, 9/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), JICST(JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/44590 A1(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 1999.09.10 文献全体、特に、Working Exampe 4-14 & EP 1058541 A1 & JP 11-315034 A & CA 2318446 A & AU 9927451 A1 & ZA 9901706 A & BR 9908474 A & LV 12585 B & LT 4800 B & NO 2000004350 A	1-61
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	20.05.02	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員)  4C 9284 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 01/60410 A1(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 2001.08.23 & JP 2001-316296 A	1 - 6 1